Untersuchungen zum normalen und gestörten Karyotyp im geschlechtsreifen Alter der Frau

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Berta Uebele-Kallhardt

aus Bietigheim/Württ.

1968

9813

Untersuchungen zum normalen und gestörten Karyotyp im geschlechtsreifen Alter der Frau

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Berta Uebele - Kallhardt
aus Bietigheim/Württ.

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 7. November 1968

Dekan: Professor Dr. H. Blume

Berichterstatter: Professor Dr. W. Seyffert

Professor Dr. K. Knörr

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
A. Die untersuchten Gruppen	5
I. Kontrollreihe	5
II. Patientinnen mit dem Leitsymptom "primäre und sekundäre Amenorrhoe"	6
B. Untersuchungsmethoden	7
C. Ergebnisse	11
Zusammenfassung	43
Abbildungen	45
Literatur	61

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0059

EINLEITUNG

Chromosomen-Untersuchungen und die Aufstellung des für ein Individuum oder für eine Species repräsentativen Karyotyps sind von der experimentellen Erbforschung vornehmlich an Pflanzen und Tieren vorgenommen worden, die sich wegen ihrer geringen Chromosomenzahl oder ihrer verhältnismässig grossen Kernschleifen dafür besonders eignen. So stammt ein grosser Teil unserer Kenntnisse über die Chromosomenmorphologie und deren Wechsel während der Teilungsvorgänge oder in Zusammenhang mit der Genaktivität aus Untersuchungen an höheren Pflanzen, wie z. B. Liliaceen, Mais und an Amphibien und verschiedenen Arten von Dipteren, z. B. Drosophila. Darüber hinaus ermöglichen die polytänen Speicheldrüsenchromosomen der letzteren ein detailliertes Studium des Chromosomen-Feinbaus.

Die Chromosomen der Säuger dagegen boten wegen ihrer grossen Zahl und vor allem wegen ihrer Kleinheit dem Untersucher ungleich grössere Schwierigkeiten. In vielen Fällen war weder eine exakte Bestimmung der Chromosomengrundzahl noch eine Identifizierung einzelner Chromosomentypen zu erreichen. Dies hatte zur Folge, daß auch für den Menschen durch Jahrzehnte hindurch eine falsche Chromosomenzahl angenommen wurde. Es gelang erst mit einer verbesserten cytologischen Technik verwertbare Chromosomenpräparate somatischer Gewebe zu gewinnen. Voraussetzung war zunächst eine Anreicherung von teilungsbereiten Zellen in Zellkulturen, sowie eine Hemmung des normalerweise schnell ablaufenden Teilungsvorganges mit Hilfe von Colchicin und damit eine Anhäufung von Metaphaseplatten. Eine anschliessende Quellung der Zellen in hypotonischem Milieu führt zu einer Ausbreitung der Chromosomen, sodaß ihre Zahl und Morphologie bestimmt werden kann.

Mit dieser verbesserten Methode gelang es J. H. Tjio und A. Levan vor etwas mehr als 10 Jahren einwandfrei nachzuweisen, dass der Mensch 46 Chromosomen besitzt: 44 Autosomen und 2 Gonosomen, die im Falle des homogametischen weiblichen Geschlechts mit XX, im Falle des heterogametischen

männlichen Geschlechts mit XY gekennzeichnet werden. Nicht alle Chromosomen können eindeutig identifiziert werden, doch lassen sich Abweichungen in Zahl und Grösse des X-Chromosoms mit Hilfe einer etwas älteren cytogenetischen Methode, der Bestimmung des Geschlechtschromatins (1, 2, 74), nachweisen. Das Geschlechtschromatin-Körperchen, welches bei weiblichen Individuen in den Zellkernen der Interphase zu finden ist, stellt nach heutiger Annahme (80, 90) und einer von M. Lyon (41, 65, 66) aufgestellten Hypothese ein einzelnes X-Chromosom oder Teile desselben dar, die während der Periode mit der höchsten Stoffwechselaktivität des Zellkerns in einem inaktivierten, heteropyknotischen Zustand verbleiben. Aus dem Vorkommen mehrerer Geschlechtschromatin-Körperchen in einem Zellkern kann auf das Vorhandensein mehrerer X-Chromosomen geschlossen werden.

Nachdem die normale Chromosomenzahl des Menschen eindeutig festgestellt war, wurden in rascher Folge auch Zahl- und Formabweichungen der Chromosomen, vor allem der Geschlechtschromosomen, aufgedeckt und als Ursache angeborener Störungen erkannt. Die zahlreichen inzwischen erhobenen Befunde bilden die empirische Grundlage einer Cytogenetik des Menschen und weisen der Chromosomenanalyse wichtige Aufgaben im ärztlich-klinischen Bereich, in Diagnose und Prognose, zu.

Nach der anfänglich breiten Erforschung zahlenmässiger Anomalien menschlicher Chromosomen sind heute in zunehmendem Masse strukturelle Aberrationen Gegenstand eingehender Untersuchungen, soweit sie beim gegenwärtigen Stand der cytologischen Technik in mitotischen Zellen erkennbar sind. Ihrer Deutung stehen, besonders wenn es sich um kleinere Strukturaberrationen handelt, beträchtliche Schwierigkeiten entgegen, sodaß für die Interpretation abnormer Chromosomensätze eine genaue Kenntnis normaler Karyotypen gefordert werden muss.

Über Kontrolluntersuchungen an der Normalbevölkerung wurde in der Literatur der letzten Jahre verschiedentlich berichtet, u. a. wurden Arbeiten veröffentlicht zur Interpretation aneuploider Zellen (19, 85, 97), zur alters-

abhängigen Entstehung hypodiploider Zellen (49, 50, 53, 89), und über die Beobachtung von kleineren Strukturanomalien (8, 15, 20, 51, 64, 71, 98). Eine erste grosse Zusammenfassung von Chromosomenstudien bei Erwachsenen ist 1966 in England erschienen (21). Die untersuchten kleineren oder grösseren Gruppen in den genannten Arbeiten setzen sich in der Hauptsache aus Individuen beiderlei Geschlechts mit verschiedenen klinischen Symptomen zusammen, während gesunde Probanden nur in geringer Zahl vertreten sind.

Es ergab sich deshalb die Notwendigkeit, für unsere im Rahmen eines gynäkologisch-endokrinologischen Laboratoriums durchgeführten cytogenetischen Untersuchungen eine eigene Kontrollreihe aufzustellen, für die nur gesunde, sicher fertile Frauen herangezogen wurden.

Dieser Kontrollreihe stand eine Gruppe von Patientinnen gegenüber mit primärer oder sekundärer Amenorrhoe und Sterilität, für die nach histologischer und hormoneller Untersuchung eine Abklärung der chromosomalen Verhältnisse erforderlich war.

In der medizinischen Praxis werden Patientinnen mit verzögerter oder ausbleibender Menarche dem Gynäkologen mit der Diagnose "primäre Amenorrhoe" zugewiesen. Damit ist das Leitsymptom der Gonadendysgenesie (5, 9, 38, 44, 45, 52, 76) umschrieben, eines Krankheitsbildes, das durch Fehlen der Keimzellen bei weiblich entwickelten inneren und äusseren Genitalorganen gekennzeichnet ist. Extragenitale Fehlbildungen, wie Minderwuchs, Faltennacken u. a. treten dabei nur bei einem Teil der Patientinnen und in wechselnder Kombination auf, sodass eine bunte klinische Symptomatik entsteht. Die starke Variabilität der Merkmale, die das Syndrom äusserlich kennzeichnen, erschwert seine Abgrenzung gegenüber anderen Krankheitsbildern.

Bei Patientinnen mit undifferenzierter Gonadenanlage sind Anomalien der Geschlechtschromosomen entdeckt worden, von denen der XO-Zustand, das sogenannte Turner-Syndrom, der häufigste ist. Chromosomenaberrationen rufen in der Regel symptomenreiche Syndrome hervor, die Variation

dieser Symptome und der unterschiedliche Grad ihrer Ausprägung werden, im Falle der Gonadendysgenesie, noch gesteigert durch Mosaikbildungen und Strukturanomalien der Gonosomen, wodurch fliessende Übergänge vom "klassisch" erscheinenden Turner-Syndrom bis zu praktisch normalen weiblichen Individuen entstehen (32).

Kompliziert werden die Zusammenhänge noch durch die Tatsache, dass durchaus nicht alle Gonadendysgenesien auf einer Chromosomenaberration beruhen: es gibt Patientinnen mit klinisch verwandter Symptomatik, die eine normale Chromosomenkonstitution besitzen.

Dem variablen klinischen Erscheinungsbild steht somit kein einheitlicher chromosomaler Befund gegenüber. Bei der Beurteilung des klinischen Befundes und der Abgrenzung des Syndroms muss deshalb die Frage zunächst offenbleiben, ob die fehlerhafte Gonadenentwicklung mit einem normalen oder mit einem gestörten Genotyp einhergeht. Mehr als eine Verdachtsdiagnose auf primäre Störung der Geschlechtsdifferenzierung (59) kann nicht gestellt werden und erst aus der Überprüfung des Geschlechtschromatins ergibt sich das weitere Vorgehen, das bei einem Teil der Patientinnen die Chromosomenanalyse einschliesst.

Die cytogenetischen Untersuchungen der Patientinnen dienten in erster Linie einer diagnostischen Klärung der Krankheitsbilder, darüber hinaus wurde versucht, über den Untersuchungsbefund zu einer begründeten Abgrenzung des klinischen Syndroms der Gonadendysgenesie beizutragen.

A. Die untersuchten Gruppen:

I. Kontrollreihe

In der Zeit von Oktober 1964 bis Mai 1966 wurden in dieser Kontrollreihe 127 Frauen cytogenetisch untersucht. Sie befanden sich in ambulanter Behandlung der Poliklinik der Universitätsfrauenklinik Tübingen.

Um nach Möglichkeit von vornherein eine Störung des Genoms auszuschliessen, wurden nur solche Frauen in die Kontrollreihe aufgenommen, deren gynäkologische Erkrankungen nach unserem bisherigen Wissen in keinem Zusammenhang mit Chromosomenaberrationen stehen.

Für eine Gegenüberstellung mit fertilitätsgestörten Patientinnen und einen Vergleich der Untersuchungsergebnisse beider Gruppen empfahl sich ausserdem eine Auswahl nach folgenden Gesichtspunkten:
Die Frauen mussten gesunde Kinder geboren haben. Sie durften keine Aborte gehabt haben. Es musste sich um Frauen mit normalem Zyklus und ohne innersekretorische Störungen handeln. Die Frauen durften unter keiner Medikation stehen und im Zeitraum eines Jahres vor der Chromosomenanalyse nicht röntgenologisch untersucht worden sein.

Es wurden nur Frauen im fertilen Alter in die Kontrollreihe aufgenommen. Diese Begrenzung war notwendig, um den von P. A. Jacobs u. Mit. (49, 50) statistisch ermittelten, altersabhängigen Verlust einzelner Chromosomen, bei der Frau vorzugsweise eines X-Chromosoms, auszuschliessen.

Von den ursprünglich 127 Frauen mussten im Laufe der Untersuchungen 21 ausgeschieden werden; auf die Gründe hierzu wird bei der Besprechung der Ergebnisse näher eingegangen. Für die Kontrollreihe standen demnach noch 106 Frauen zur Verfügung.

II. Patientinnen mit dem Leitsymptom "primäre und sekundäre Amenorrhoe"

In der Zeit von Juli 1963 bis November 1966 wurden dem cytogenetischen Laboratorium der Universitätsfrauenklinik Tübingen insgesamt 114 Patientinnen mit primärer oder sekundärer Amenorrhoe zur Untersuchung zugewiesen.

Bei 63 von ihnen wurde nur das Geschlechtschromatin bestimmt.

Für 51 Patientinnen schloss sich an die Bestimmung des Kerngeschlechts eine Chromosomenanalyse an, da die übrige klinische Durchuntersuchung keine Abklärung hinsichtlich der Ätiologie der endokrinen Störungen brachte.

B. Untersuchungsmethoden

1. Bestimmung des Geschlechtschromatins

Zur Vordiagnostik wurde sowohl bei den Frauen der Kontrollreihe als auch bei der Gruppe der Patientinnen eine Geschlechtschromatin-Bestimmung durchgeführt:

a) aus Wangenschleimhaut-Abstrichen (75).

Pro Person wurden 2 Abstriche, je einer von der rechten und von der linken Wangenseite, angefertigt. Die Zellen werden mit einem Spatel von der hinteren Wangenschleimhaut entnommen, sofort fixiert in Äther-Alkohol-Gemisch im Verhältnis 1:1 für die Dauer von mindestens 30 Minuten, danach in Orcein-Essigsäure gefärbt und zu Dauerpräparaten verarbeitet.

Bei der mikroskopischen Beurteilung des Geschlechtschromatins wurde nach den von Kosenow (56) angegebenen Richtlinien verfahren: mindestens 10 Barr-Körper auf 200 Zellen erlauben das Urteil "chromatinpositiv". In unseren Fällen wurden von dem rechten und linken Wangenabstrich je 100 Zellen ausgezählt und dabei nur deutlich sichtbare, der Kernmembran anliegende Chromatinkörperchen gewertet.

b) aus Vaginalabstrichen

In den Epithelzellen der Vaginalschleimhaut stellen sich die Chromatin-Körper grösser und deutlicher dar als in der Mundschleimhaut, weshalb in einigen Fällen diese Abstriche zusätzlich angefertigt wurden. Mit einem Watteträger werden die Zellen von der Vaginalschleimhaut abgenommen, noch feucht fixiert und wie unter a) weiterbehandelt und ausgezählt.

c) aus Blutausstrichen

Diese wurden in der üblichen Weise hergestellt und nach Giemsa gefärbt. Die Auszählung der Kernanhänge an polynukleären Leukozyten richtete

sich nach dem von Kosenow und Scupin (55) angegebenen Verfahren: 6 und mehr "drumsticks" auf 500 segmentkernige Neutrophile gelten als "chromatin-positiver" Befund; als geschlechtsspezifisch werden nur die Anhängsel vom Typ A (= drumstick) gewertet und die übrigen Kernanhänge gelegentlich als Hilfswert vermerkt.

d) aus Fibroblastenkulturen

Im Hinblick auf Mosaikkonstellationen wurde für einige Fälle das Geschlechtschromatin zusätzlich aus Langzeitkulturen bestimmt und dabei so vorgegangen, daß bei einer gut wachsenden Kultur Deckgläschen auf den Flaschenboden eingelegt wurden; wenn diese mit einer einfachen Zellschicht bewachsen waren, konnten sie herausgenommen, feucht fixiert und wie unter a) und b) weiterbehandelt und ausgezählt werden.

2. Kurzzeitkulturen aus peripherem Blut

Die Kultivierung der Zellen erfolgte mit geringen Modifikationen nach der Methode von Moorhead und Mit. (77) und soll im folgenden näher beschrieben werden:
In eine mit Heparin benetzte Spritze werden 10 ml Venenblut aufgezogen. Nach der Sedimentation der Erythrozyten wird das überstehende zellhaltige Plasma (2 - 3 ml) mit Medium 199 von Morgan, Morton u. Parker (TCM 199, Difco) unter Antibioticazusatz im Verhältnis 1:4 versetzt und 0,2 ml Phytohaemagglutinin zur Mitosestimulierung hinzugegeben. Der pH-Wert der Kultur soll 7,0-7,2 betragen. Die Zellen werden bei 37 Grad für 70 - 72 Stunden inkubiert. Nach dieser Zeit ist ein optimales Wachstum erreicht; eine gute Teilungsaktivität ist am Farbumschlag des im Medium enthaltenen Indikators erkennbar. 2 - 3 Stunden vor der Weiterverarbeitung wird zur Anreicherung der Metaphasen Colcemid (Ciba) - 0,1 ml einer 0,04%igen Lösung auf jeden ml der Kultur - hinzugefügt und erneut inkubiert. Danach wird die Zellsuspension zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit abgegossen und zum Zellsediment eine hypotonische

Lösung (1 Teil Hank's BSS und 3 Teile aqua dest.) zugegeben, die die Leukozyten anschwellen lässt und die Chromosomen in grösseren Abstand zueinander bringt. Dauer der Einwirkung 10 bis 15 min bei 37 Grad. Nach erneutem Zentrifugieren werden die Zellen in einer Mischung von 1 Teil Eisessig und 3 Teilen Methylalkohol fixiert (Dauer 30 - 40 min.). Durch mehrmaligen Wechsel des Fixativs und wiederholtes sorgfältiges Pipettieren werden die Zellen möglichst fein suspendiert, was für die gute Ausbreitung der Chromosomen bei der nachfolgenden Präparation wichtig ist.

Bei der Herstellung der Präparate wurde nach der Lufttrocknungs-Methode von Rothfels u. Siminowitch (87) vorgegangen. Ein bis zwei Tropfen der im Fixativ suspendierten Zellen werden mittels einer fein ausgezogenen Pipette auf einen in Eiswasser gekühlten, nassen Objektträger aufgebracht. Man kippt das überschüssige Wasser ab, erwärmt kurz über einer Spiritusflamme und trocknet rasch durch Schwenken des Objektträgers an der Luft. Nach Prüfung eines Probepräparates im Phasenkontrastmikroskop werden die Objektträger in Orcein-Essigsäure (1 %ig in 45%iger Essigsäure) gefärbt und zu Dauerpräparaten weiterverarbeitet.

3. Gewebekulturen aus Hautbiopsien und aus dem Ovar

Die Primärkulturen wurden unter perforiertem Cellophan angelegt (Evans u. Earle, 27, Hsu u. Kellogg, 46). Als Nährmedium diente Eagle's Minimalmedium (MEM Difco), das durch fetales Kälberserum und Glutamin zu Vollmedium vervollständigt und mit einem Antibiotica-Zusatz versehen wurde. In einer sterilen Petrischale wurden die Gewebestückchen in antibioticahaltiger Hanks'scher Lösung oder Minimalmedium gespült und mit scharfen Instrumenten zerkleinert. Mit einer gebogenen Pasteurpipette wurden die ca. 1 mm^2 grossen Gewebestückchen einzeln aufgenommen, auf einer Längswand der Kulturflasche abgesetzt und die Cellophanfolie darübergedeckt. Darauf wurden 8-10 ml Eagle's Vollmedium zugegeben, die Kultur mit CO_2 begast und bei 37 Grad inkubiert.

Je nach Zellwachstum erfolgte ein Austausch des Nährmediums, im allgemeinen einmal wöchentlich.

Subkulturen wurden durch Trypsinieren (0,25%iges Trypsin, Einwirkungsdauer 15 - 20 min bei 37 Grad) angelegt.

Aufarbeitung der Gewebekulturen: Wenn sich bei mikroskopischer Kontrolle 18 - 24 Stunden nach Mediumwechsel genügend Teilungen (10 - 20 pro Gesichtsfeld) fanden, wurde Colchicin zugegeben (1 ml einer 0,04%igen Lösung von Colcemid (Ciba) auf jeden ml der Kultur) und 2 - 4 Stunden bei 37 Grad inkubiert. Nach dieser Zeit wurden die Zellen durch Trypsin vom Flaschenboden abgelöst. Die weitere Verarbeitung zu Chromosomen-Dauerpräparaten entspricht dem für Kulturen aus peripherem Blut beschriebenen Verfahren.

4. Auswertung der Chromosomenpräparate

Im Mikroskop wurden geeignete Metaphaseplatten aufgesucht und im Mittel 18 Zellen pro Fall ausgewertet. Bei Verdacht auf Mosaikkonstellation wurde diese Zahl auf 50 und mehr erhöht, je nach Lage des Falls und dem für eine Kultur zur Verfügung stehenden Gewebematerial. Die Chromosomen konnten entweder direkt im Mikroskop oder an Hand von Mikrophotographien gezählt werden (Vergrösserung auf dem Film 400-fach mit nachfolgender 7 - 8 facher Endvergrösserung). Im letzteren Fall wurde mit der Zählung eine Analyse verbunden durch Markierung der Gruppen A - G und Identifizierung einzelner Chromosomen. Für alle von der Modalzahl abweichenden oder sonst unklaren Mitosen wurden Karyogramme angefertigt. Die einzelnen Chromosomen werden dabei aus der photographischen Vergrösserung herausgeschnitten, in das Schema der sogenannten Denver-Klassifikation (24) eingeordnet (Abb. 1) und mit der auf der Konferenz von Chicago (17) ausgearbeiteten Nomenklatur versehen.

C. Ergebnisse

I. Kontrollreihe

Die 106 Frauen der Kontrollreihe sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die für die Auswahl der Probandinnen massgeblichen Kriterien - Alter, Zahl der Kinder, klinische Diagnose - sind in den betreffenden Spalten angegeben. Die Zahlen für das Geschlechtschromatin sind in Tabelle 2 und diejenigen für die Chromosomenanalyse in Tabelle 3 vermerkt.

Tabelle 1: Kontrollreihe: persönliche und klinische Daten

Lfd. Nr.	Alter in Jahren	Anzahl der Kinder	Klinische Diagnose	Geschlechts-Chromosomen
1	27	1	Vorsichtsuntersuchung	XX
2	28	1	Ovarialcyste	"
3	34	2	Portioerosion	"
4	32	1	Vorsichtsuntersuchung	"
5	47	2	Portioerosion	"
6	25	2	Kolpitis	"
7	27	1	Rektum-Scheidenfistel	"
8	24	2	Portioerosion	"
9	38	3	Hypermenorrhoe	"
10	24	3	Vorsichtsuntersuchung	"
11	31	1	Vorsichtsuntersuchung	"
12	47	2	Portioerosion	"
13	34	2	Portioerosion	"
14	24	2	Portioerosion	"
15	42	2	Vorsichtsuntersuchung	"
16	43	2	Fluor	"
17	41	2	Vorsichtsuntersuchung	"
18	44	2	Cervixpolyp	"
19	43	1	Descensus vag.	"
20	28	1	Ovarialcyste	"
21	27	1	Portioerosion	"
22	41	3	Fluor	"
23	46	3	Vorsichtsuntersuchung	"
24	38	2	Vorsichtsuntersuchung	"
25	29	1	Pruritus vulvae	"

Lfd. Nr.	Alter in Jahren	Anzahl der Kinder	Klinische Diagnose	Geschlechts-Chromosomen
26	35	3	Portioerosion	XX
27	25	2	Vorsichtsuntersuchung	"
28	38	2	Vorsichtsuntersuchung	"
29	41	3	Adnexentzündung	"
30	36	3	Portioerosion	"
31	32	1	Vorsichtsuntersuchung	"
32	28	1	Portioerosion	"
33	27	1	Fluor	"
34	37	3	Descensus vag.	"
35	26	3	Vorsichtsuntersuchung	"
36	45	4	Portioerosion	"
37	20	1	Portioerosion	"
38	44	1	Fluor	"
39	36	4	Descensus vag.	"
40	35	4	Vorsichtsuntersuchung	"
41	38	2	Meno-Metrorrhagie	"
42	45	3	Vorsichtsuntersuchung	"
43	26	1	Portioerosion	"
44	28	1	Fluor	"
45	46	4	Kolpitis	"
46	48	1	Vorsichtsuntersuchung	"
47	48	2	Vorsichtsuntersuchung	"
48	27	1	Vorsichtsuntersuchung	"
49	24	1	Portioerosion	"
50	30	1	Vorsichtsuntersuchung	"
51	28	1	Portioerosion	"
52	21	1	Fluor	"
53	28	1	Vorsichtsuntersuchung	"
54	29	2	Portioerosion	"
55	29	2	Portioerosion	"
56	44	2	Ovarial-Cyste	"
57	30	1	Emmetriss	"
58	37	3	Portioerosion	"
59	42	2	Descensus vag.	"
60	31	4	Vorsichtsuntersuchung	"
61	21	1	Emmetriss	"
62	40	3	Fluor	"
63	36	1	Portioerosion	"
64	46	1	Descensus-Recidiv	"
65	47	1	Vorsichtsuntersuchung	"

Lfd. Nr.	Alter in Jahren	Anzahl der Kinder	Klinische Diagnose	Geschlechts-Chromosomen
66	23	1	Vorsichtsuntersuchung	XX
67	41	1	Portioerosion	"
68	49	2	Cervixpolyp	"
69	34	2	Vorsichtsuntersuchung	"
70	47	3	Fluor	"
71	26	1	Vorsichtsuntersuchung	"
72	21	2	Portioerosion	"
73	20	1	Vorsichtsuntersuchung	"
74	25	2	Vorsichtsuntersuchung	"
75	43	2	Fluor	"
76	27	1	Fluor	"
77	36	3	Portioerosion	"
78	36	1	Retroversio uteri	"
79	40	2	Adnexentzündung	"
80	36	1	Fluor	"
81	25	1	Vorsichtsuntersuchung	"
82	43	3	Portioerosion	"
83	25	4	Amenorrhoe post part.	"
84	48	2	Vorsichtsuntersuchung	"
85	40	2	Fluor	"
86	25	1	Fluor	"
87	42	3	Fluor	"
88	28	2	Emmetriss	"
89	20	1	Portioerosion	"
90	24	4	Portioerosion	"
91	39	6	Fluor	"
92	43	2	Kolpitis	"
93	44	2	Vorsichtsuntersuchung	"
94	38	2	Fluor	"
95	32	2	Fluor	"
96	41	2	Portioerosion	"
97	23	1	Vorsichtsuntersuchung	"
98	29	2	Fluor	"
99	47	2	Fluor	"
100	25	1	Portioerosion	"
101	35	2	Descensus vag.	"
102	37	2	Adnexentzündung	"
103	21	1	Portioerosion	"
104	43	1	Portioerosion	"
105	24	1	Fluor	"
106	44	4	Cervixpolyp	"

Tabelle 2: Kontrollreihe: Geschlechtschromatin

Lfd. Nr.	Barr-Körper auf 200 Zellkerne Wangen-schleimhaut-Abstrich		drumsticks auf 500 segment-kernige Leukocyten	Geschlechts-Chromosomen	Bemerkungen
	re 100	li 100			
1	15	13	16	XX	
2	18	15	18	"	
3	23	26	22	"	
4	16	22	22	"	
5	17	15	20	"	
6	14	13	12	"	
7	17	19	8x)	"	x) wenig Material
8	21	21	24	"	
9	9	9	34		
10	20	16	24	"	
11	16	16	16	"	
12	16	14	24	"	
13	22	23	12	"	
14	16	23	8	"	
15	11	15	16	"	
16	19	19	14	"	
17	10	9	18	"	
18	-x)	-x)	12	"	x) nicht auswertbar
19	12	13	22	"	
20	14	15	16	"	
21	16	17	14	"	
22	17	16	20	"	
23	13	16	12	"	
24	14	16	12	"	
25	15	14	14	"	
26	12	13	15	"	
27	17	20	12	"	
28	20	23	12	"	
29	21	24	20	"	
30	22	24	32	"	
31	17	21	22	"	
32	15	15	18	"	
33	24	20	-x)	"	x) nicht auswertbar
34	25	24	10	"	
35	21	20	28	"	

Lfd. Nr.	Barr-Körper auf 200 Zellkerne Wangenschleimhaut-Abstrich		drumsticks auf 500 segmentkernige Leukocyten	Geschlechts-Chromosomen	Bemerkungen
	re 100	li 100			
36	-x)	17	16	XX	x) nicht auswertbar (Bakterien)
37	18	17	14	"	
38	16	15	38	"	
39	16	14	18	"	
40	-x)	-x)	18	"	x) nicht auswertbar
41	15	16	28	"	
42	22	19	16	"	
43	22	18	24	"	
44	9	13	-x)	"	x) nicht auswertbar
45	17	17	16	"	
46	21	20	22	"	
47	19	18	10	"	
48	16	16	18	"	
49	12	13	12	"	
50	14	14	10	"	
51	18	14	12	"	
52	15	16	14	"	
53	20	22	14	"	
54	21	18	10	"	
55	9	-x)	24	"	x) nicht auswertbar (Bakterien)
56	14	15	22	"	
57	21	22	22	"	
58	19	17	24	"	
59	19	20	18	"	
60	14	13	20	"	
61	18	20	22	"	
62	17	18	20	"	
63	19	20	18	"	
64	12	14	20	"	
65	14	13	18	"	
66	20	20	16	"	
67	17	16	20	"	
68	18	20	18	"	
69	20	-x)	22	"	x) nicht auswertbar
70	22	19	18	"	

Lfd. Nr.	Barr-Körper auf 200 Zellkerne Wangenschleimhaut-Abstrich		drumsticks auf 500 segmentkernige Leukocyten	Geschlechts-Chromosomen	Bemerkungen
	re 100	li 100			
71	17	18	10	XX	
72	21	21	12	"	
73	25	24	18	"	
74	16	14	8	"	
75	13	15	24	"	
76	18	18	12	"	
77	10	9	18	"	
78	16	10	16	"	
79	10	10	26	"	
80	12	11	16	"	
81	8x)	9x)	21	"	x) wenig Material
82	15	18	24	"	
83	19	18	18	"	
84	21	20	12	"	
85	20	19	38	"	
86	26	24	12	"	
87	21	22	16	"	
88	23	22	14	"	
89	20	18	14	"	
90	26	25	24	"	
91	27	27	14	"	
92	19	22	17	"	
93	20	20	14	"	
94	22	19	16	"	
95	25	23	20	"	
96	26	25	21	"	
97	24	26	28	"	
98	25	25	30	"	
99	15	17	12	"	
100	-x)	-x)	14	"	x) nicht auswertbar (Bakterien)
101	25	25	16	"	
102	14	18	18	"	
103	19	16	22	"	
104	17	16	16	"	
105	21	22	20	"	
106	17	15	28	"	

Tabelle 3: Kontrollreihe: Verteilung der Chromosomenzahlen

Lfd. Nr.	Gewebe	Datum	Chromosomenzahlen <45	45	46	47	>47	Zus.	Geschlechts-Chromosomen
1	Venenblut	3.10.64		1	14			15	XX
2	"	17.11.			12	1		13	"
3	"	11.12.		3	12			15	"
4	"	11.12.	1	1	16			18	"
5	"	15.12.			15			15	"
6	"	5. 1.65		1	14			15	"
7	"	5. 1.			20			20	"
8	"	5. 1.			15			15	
9	"	8. 1.		1	11	1		13	"
10	"	12. 1.	1	1	22	1		25	"
11	"	12. 1.		3	14			17	"
12	"	15. 1.		1	16			17	"
13	"	29. 1.	2	3	19	1		25	"
14	"	29. 1.		1	16			17	"
15	"	2. 2.			15			15	"
16	"	19. 2.	1	1	13			15	"
17	"	19. 2.			15			15	"
18	"	23. 2.	1	2	12			15	"
19	"	26. 2.			14	1		15	"
20	"	9. 3.			15			15	"
21	"	19. 3.	1	1	13			15	"
22	"	19. 3.	2	3	10			15	"
23	"	19. 3.	3		11			14	"
24	"	23. 3.		2	20	1		23	"
25	"	23. 3.		2	15			17	"
26	"	9. 4.	1	1	11	1		14	"
27	"	20. 4.			17			17	"
28	"	23. 4.		1	10	2		13	"
29	"	14. 5.	1	1	19	1		22	"
30	"	14. 5.	1	3	17			21	"
31	"	21. 5		1	17			18	"
32	"	28. 5.	2	1	19			22	"
33	"	1. 6.	1		14			15	"
34	"	1. 6.	1	1	13			15	"
35	"	4. 6.			15			15	"

Lfd. Nr.	Gewebe	Datum	Chromosomenzahlen <45	45	46	47	>47	Zus.	Geschlechts-Chromosomen
36	Venen-blut	8. 6.		1	14			15	XX
37	"	8. 6.			15			15	"
38	"	18. 6.	1	1	14			16	"
39	"	21. 6.		3	14	1		18	"
40	"	21. 6.			15			15	"
41	"	25. 6.	1		17			18	"
42	"	28. 6.	1	1	13			15	"
43	"	28. 6.	3	2	10			15	"
44	"	28. 6.	2	2	11			15	"
45	"	5. 7.	1		14			15	"
46	"	5. 7.			15			15	"
47	"	5. 7.	3	1	11	1		16	"
48	"	6. 7.			15			15	"
49	"	9. 7.		1	13	1		15	"
50	"	9. 7.	3		14			17	"
51	"	9. 7.		1	14	1		16	"
52	"	12. 7.	2	1	12			15	"
53	"	12. 7.		1	17			18	"
54	"	12. 7.	1	2	12			15	"
55	"	12. 7.	2	2	10	1		15	"
56	"	2. 8.			15			15	"
57	"	2. 8.			15			15	"
58	"	10. 8.	1	1	12	1		15	"
59	"	17. 8.	1		9	2		12	"
60	"	23. 8.	2		10	1		13	"
61	"	24. 8.	2	1	17	1		21	"
62	"	30. 8.			15			15	"
63	"	31. 8.			15			15	"
64	"	31. 8.			14	1		15	"
65	"	6. 9.	2	2	8			12	"
66	"	7. 9.	1		13	1		15	"
67	"	10. 9.		1	12	1	1	15	"
68	"	13. 9.		2	13			15	"
69	"	14. 9.	1	2	11	1		15	"
70	"	14. 9.	1	1	12	1		15	"
71	"	17. 9.		1	14			15	"
72	"	17. 9.	3	1	11			15	"
73	"	17. 9.	2		13			15	"
74	"	20. 9.	1	1	13	2		17	"
75	"	5.10.	1	1	12			14	"

Lfd. Nr.	Gewebe	Datum	Chromosomenzahlen < 45	45	46	47	> 47	Zus.	Geschlechts-Chromosomen
76	Venen-blut	5.10.		1	9	1		11	XX
77	"	11.10.	1		14			15	"
78	"	12.10.	1	1	12	1		15	"
79	"	12.10.	1		13		1	15	"
80	"	15.10.	1	2	8	2		13	"
81	"	5.11.		2	13			15	"
82	"	9.11.			15			15	"
83	"	23.11.			15			15	"
84	"	23.11.		1	14			15	"
85	"	23.11.	1		14			15	"
86	"	23.11.	1	1	13			15	"
87	"	10.12.	2	1	12			15	"
88	"	10.12.	1		14			15	"
89	"	14.12.		1	14			15	"
90	"	16.12.	1		13	1		15	"
91	"	4. 1.66	1	2	12			15	"
92	"	7. 1.	1	2	12			15	"
93	"	7. 1.		1	14			15	"
94	"	7. 1.		2	13			15	"
95	"	9. 1.			15			15	"
96	"	11. 1.	1	1	13			15	"
97	"	11. 2.	1		14			15	"
98	"	11. 2.		2	12	2		16	"
99	"	25. 2.	1	4	43	2		50	"
100	"	25. 2.	5	1	44			50	"
101	"	15. 3.	1	4	35			40	"
102	"	18. 3.		4	26	2	1	33	"
103	"	3. 5.		1	48	1		50	"
104	"	3. 5.	1	1	52			54	"
105	"	6. 5.	3	4	40	3		50	"
106	"	6. 5.	4	2	44			50	"

Zusammenfassung der Angaben aus den Tabellen 1 bis 3

1. Die Anzahl der Frauen, die für die Kontrollreihe cytogenetisch untersucht wurden, beträgt 106.

2. Das Durchschnittsalter der Frauen beträgt: 34,2 Jahre.

3. Die durchschnittliche Zahl der Kinder ist 1,9.

4. Sex-Chromatin: Barr-Körper fanden sich im Mittel in 34 von 200 ausgezählten Kernen der Mundepithelien (17 %)
   11 Abstriche waren entweder wegen ungenügender Zellmenge nur begrenzt auswertbar oder mussten wegen starker Verunreinigung durch Bakterien der Mundschleimhaut überhaupt verworfen werden, was den Durchschnitt auf niedrige Werte absinken liess.
   Der mittlere Wert der drumsticks beträgt 17 auf 500 segmentkernige Leukocyten (3%).

5. Chromosomenstatus: bei allen 106 Frauen fand sich ein normaler weiblicher Karyotyp mit 44 Autosomen und zwei X-Chromosomen, ohne Anhalt für eine Zahl- oder Strukturanomalie.

6. Verteilung der Chromosomenzahlen:

a) Gesamtzellzahl	1916	: 106 =	18 d.h. im Mittel wurden 18 Zellen pr Fall ausgewertet	(24)
b) Modalzahl 46	1675	=	87,4%	(85%)
c) alle übrigen Zellen	241	=	12,6%	(15%)
d) hyperdiploide Zellen	45	=	2,3%	(3%)
e) hypodiploide Zellen	196	=	10,2%	(12%)
f) Zellen mit 45 Chromosomen	110	=	5,74%	(7,49%)
g) Zellen mit 47 Chromosomen	42	=	2,19%	(2,68%)
h) Zellen mit <45 Chromosomen	86	=	4,48%	(4,6%)
i) Zellen mit >47 Chromosomen	3	=	0,15%	(0,2%)

In Klammern sind Vergleichszahlen aus der Literatur (19) angegeben, mit denen die gefundenen Werte trotz unterschiedlichem Ausgangsmaterial und verschiedener Präparationstechnik gut übereinstimmen.

Die Kontrollreihe unfasste ursprünglich 127 Frauen, die wegen gynäkologischer Störungen in ambulanter Behandlung standen und nach bestimmten Kriterien ausgesucht wurden.

Auf Grund der Anamnese mussten 5 Frauen ausgeschieden werden:
eine von ihnen kam nach einer längeren internistischen Behandlung zur Untersuchung, sodaß unter Umständen mit medikamentösen Einflüssen auf den Karyotyp gerechnet werden musste.
Bei einer dieser Frauen bestand der Verdacht auf ein beginnendes Malignom.
Die dritte Probandin hatte, wie die erneute Prüfung aller Angaben zeigte, früher eine Fehlgeburt im dritten Monat durchgemacht.
Zwei Probandinnen mussten nachträglich aus der Kontrollreihe ausgeschieden werden. An den Chromosomen zeigten sich strukturelle Veränderungen - lokale Achromasien, sog. "gaps", Fragmente und Brüche - die auf eine Strahlenbelastung schliessen liessen. Bei einer nochmaligen gezielten Befragung ergab sich, dass eine diagnostische Röntgenuntersuchung vorangegangen war. (28, 68, 72, 94).

16 Kulturen mussten verworfen werden wegen ungenügenden Zellwachstums. Darunter befanden sich die Kulturen von zwei Frauen, bei denen zum Zeitpunkt der Blutabnahme eine noch nicht bestätigte Schwangerschaft bestand. Man kann annehmen, dass der veränderte Hormonhaushalt nicht ohne Einfluss auf die zur Kultur verwendeten Lymphocyten ist (18).

Für die Kontrollreihe standen danach noch 106 gesunde Frauen zur Verfügung mit einem Durchschnittsalter von 34, 2 Jahren. Alle Frauen hatten 1 oder mehrere gesunde Kinder geboren; die durchschnittliche Kinderzahl betrug 1, 9. Die Überprüfung des Geschlechtschromatins ergab für alle Frauen chromatin-positive Werte. Abweichungen in Form und Grösse der geschlechtsspezifischen Strukturen wurden nicht beobachtet.

Aus den Chromosomenanalysen (vgl. Tabelle 3) wurde für alle 106 Frauen übereinstimmend ein normaler weiblicher Chromosomensatz mit 44 Autosomen und zwei X-Chromosomen ermittelt. Strukturelle Aberrationen, z. B.

in der Form einer balancierten Translokation, oder strukturelle Variationen wurden nicht beobachtet. Sämtliche Karyotypen zeigten in der Chromosomenzahl und -Form eine bemerkenswerte Konstanz.

Die Anzahl der Zellen mit 46 Chromosomen, bezogen auf die gesamte Zellzahl, beträgt 87,4%. Für 2,3% liegen die Zahlen über 46 und für 10,2% unter 46. Aus den Streuwerten um die Modalzahl könnte auf eine gewisse Variabilität der Chromosomenzahl bei normalen Individuen geschlossen werden. Die vollständige Analyse der aneuploiden Zellen zeigt aber, dass es sich um Artefakte handelt. Bei den hypodiploiden Zellen, meist 2n - 1 bis 2n - 3, verteilen sich die fehlenden Chromosomen auf verschiedene Gruppen des Denversystems. Verluste grosser Chromosomen aus den Gruppen A und B wurden nur ganz vereinzelt beobachtet, am häufigsten waren Verluste aus den Gruppen D, E und G. Derartig unvollständige Zellen, in denen ein oder mehrere Chromosomen fehlen, kommen hauptsächlich durch Zellruptur während der Präparation zustande. Die Entstehung der hyperdiploiden Zellen, überwiegend 2n + 1 ist auf die Einschwemmung einzelner, aus zertrümmerten Mitosen stammenden Chromosomen zurückzuführen. Das "Extrachromosom" ist meistens schon am abweichenden Kontraktionszustand oder Färbungsgrad zu erkennen.

Die Streuwerte um die Modalzahl sind somit nach genauer Analyse keine echte Variation, sondern stellen eine methodisch bedingte und damit artefizielle Schwankungsbreite der Chromosomenzahlen dar (70).

Court Brown und Mit. (19) interpretieren die an Knochenmarkkulturen festgestellte Variation um die Modalzahl ebenfalls als technisch bedingt. Trotz des verschiedenen Ausgangsmaterials und der unterschiedlichen Präparationstechnik stimmen die an unserer Kontrollreihe ermittelten Werte für hypo- und hyperdiploide Zellen mit den Zahlenangaben gut überein, die in der genannten Arbeit mitgeteilt werden (vgl. S.20)

Die Zahl von 18 ausgewerteten Zellen pro Fall liegt unter derjenigen, die von den meisten Untersuchern angegeben wird. Verschiedene

Autoren (7, 31, 51) fordern die Auswertung von 30 - 50 Zellen pro Fall mit der Begründung, dass ein Mosaik - das Vorhandensein von zwei oder mehr Zellinien in einem oder mehreren Geweben des gleichen Organismus - nur bei einer grossen Zellzahl der Entdeckung nicht entgeht.

Turpin und Lejeune (96) geben dagegen auf Grund statistischer Berechnungen an, daß 16 Zellen einer Fibroblastenkultur genügen, um selbst ein schwaches Mosaik zu entdecken. Sie postulieren dabei, dass die Zahl der durch Artefakte erzeugten anormalen Karyotypen praktisch gleich null ist. Nach den üblicherweise angewendeten Zellzüchtungs- und Aufbereitungsverfahren sind aber solche technisch erzeugten, von der Normalzahl abweichenden Karyotypen so gut wie nie zu vermeiden, wie die Streuwerte um die Modalzahl nahezu aller Veröffentlichungen zeigen.

Zur Abgrenzung und Diagnose eines Mosaiks hat sich deshalb folgendes Vorgehen bewährt:

1. alle von der Modalzahl abweichenden Zellen werden voll analysiert,
2. sie sollten alle denselben Karyotyp besitzen, d.h. die zusätzlich vorhandenen oder fehlenden Chromosomen sollten in allen Zellen die gleichen sein.
3. die atypischen Zellen mit gleichem Karyotyp sollten für zwei oder mehr Gewebe nachgewiesen werden.

Nach dieser Methode lässt sich ein Mosaik auch mit begrenzter Mitosenzahl erfassen, sofern nicht - im Extremfall - ein Zellstamm nur auf ein Organ (Gonaden!) - beschränkt ist. Ist ein Mosaik einmal festgestellt, so ist für eine exakte Analyse der Stammlinien die Auswertung einer grösseren Zahl von Mitosen erforderlich.

Dass im übrigen mit einer Chromosomenanalyse immer nur ein Ausschnitt aus dem Gesamtorganismus erfasst wird, geht schon daraus hervor, dass die Untersuchungen gewöhnlich an Blut- Haut- oder Knochenmarkszellen vorgenommen werden, die alle mesenchymalen Ursprungs sind; Zellen, die sich aus dem inneren oder äusseren Keimblatt ableiten, sind einer Analyse in der Regel nicht zugänglich. Im ganzen gesehen bleibt die Erfassung oder der Ausschluss eines Mosaiks immer etwas unbefriedigend, wie es auch

Harnden (43) zum Ausdruck bringt: "It should therefore be borne in mind that while it is possible to demonstrate conclusively that a patient is a mosaic it is never possible to prove that a patient is not a mosaic."

Die Karyotypen der 106 Probandinnen zeigten auch in der Struktur der Chromosomen keinerlei Abweichungen vom Artschema. Bei der Beurteilung der Karyotypen wurde der morphologischen Variabilität einzelner Chromosomen besondere Beachtung geschenkt. Die kleineren strukturellen Abweichungen, über deren Auswirkung noch kaum etwas bekannt ist (36), stehen heute - nach einer jahrelangen fast ausschliesslichen Beschäftigung mit den gröberen pathologischen Veränderungen des Karyotyps - im Vordergrund der klinischen cytogenetischen Forschung.

Zur Identifizierung der Metaphasechromosomen ist der Cytologe auf morphologische Kriterien angewiesen. Gestalt und Grösse, Armlängen, Lage des Centromers sind einige der Kennzeichen, durch die sich die einzelnen Chromosomen, wenigstens bis zu einem gewissen Grad, unterscheiden lassen (82). Die Konstanz dieser Merkmale ermöglicht überhaupt erst die Aufstellung von Karyogrammen, die einen Vergleich des Chromosomenmusters von Individuen derselben oder verschiedener Species gestatten.

In gewissem Widerspruch zu der Regel, dass die Individualität der Chromosomen innerhalb einer Species aufrechterhalten wird, steht die Beobachtung der strukturellen Variation. Sogenannte "normale Varianten" sind nach der Definition von Court Brown (20, 21) Veränderungen, die sich auf ein Segment eines Chromosoms beschränken und nicht auf Umlagerungen innerhalb dieses Chromosoms oder zwischen zwei Chromosomen zurückzuführen sind. Von solchen morphologischen Veränderungen können die Chromosomen Nr. 13-15, Nr. 21-22 und Nr. 16 betroffen sein, die all eine sekundäre Konstriktion besitzen. Die Gestaltänderung wird in einer Verlängerung der kurzen Arme eines akrozentrischen Chromosoms oder in einer Verlängerung der langen Arme eines Chromosoms Nr. 16 sichtbar und führt zu einem auffallenden Grössenunterschied zwischen den homologen Chromosomen eines Paares. Die Änderung ist erblich, wie durch

Familienuntersuchungen festgestellt wurde, und scheint, soweit bisher bekannt, ohne Auswirkung auf den Träger selbst und seine Nachkommen zu sein. Court Brown bezeichnet diese, auch von anderen Autoren (8, 15, 64, 71, 98) beschriebene Gestaltänderungen nicht als strukturelle Aberration, sondern als "normale Variation" und interpretiert sie als genetisch determinierte Störung der Spiralisation.

Starkman und Shaw (93) vertreten dagegen die Ansicht, dass ein gestörtes Spiralisationsverhalten besonders im Bereich der kurzen Arme der akrozentrischen Chromosomen, bei welchen es sich zum grössten Teil um Heterochromatin handelt, nicht als alleinige Ursache für eine Strukturabweichung anzusehen ist.

In unseren Kontrolluntersuchungen an 106 gesunden, fertilen Frauen konnte keine strukturelle Änderung eines Chromosoms im Sinne einer "normalen Variante" entdeckt werden. Dieses Ergebnis berechtigt zu dem Schluss, dass Veränderungen in Länge und Form im Vergleich zur strengen Beibehaltung des normalen typischen Karyogramms Ausnahmen darstellen und dass die individualität der Chromosomen zumindest für den "Normalfall" sichergestellt zu sein scheint.

II. Gruppe der Patientinnen mit primärer und sekundärer Amenorrhoe

114 Patientinnen mit primärer oder sekundärer Amenorrhoe wurden cytogenetisch untersucht. Sie lassen sich in 4 Gruppen gliedern:

1. Die routinemässige Überprüfung des Geschlechtschromatins ergab für 63 Frauen ein chromatin-positives Ergebnis. Dementsprechend konnten im Verlauf der klinischen Untersuchung andere Ursachen für die Amenorrhoe dieser Patientinnen aufgedeckt werden. Damit erübrigte sich eine Analyse des Karyotyps.

2. Unter den verbleibenden 51 Patientinnen befanden sich 15 Frauen mit Stein-Leventhal-Syndrom. Bei ihnen wurde eine Chromosomenanalyse veranlasst, um die widersprüchlichen chromosomalen Befunde nachzuprüfen, wie sie für dieses Syndrom in der Literatur angegeben sind. Es wird über Strukturanomalien und über Mosaikkonstellationen der Gonosomen berichtet, andere Autoren dagegen teilen einen unauffälligen Chromosomenstatus mit (4, 10, 11, 40, 42, 86).

H. Simmer (92) wirft die Frage auf, wie die Chromosomen in den polycystischen Ovarien selber beschaffen sein mögen.

Unsere Untersuchungen an 8 Kulturen aus peripherem Blut und an 7 Gewebekulturen aus dem Material der Keilexcisionen lieferten keinen Hinweis auf eine Zahl- oder Strukturanomalie der Chromosomen. Alle 15 Patientinnen hatten sowohl im Blut als auch im Ovarialgewebe einen normalen Karyotyp mit 44 Autosomen und 2 X-Chromosomen.

Damit dürfte die Frage von H. Simmer beantwortet und die Vermutung widerlegt sein, dass ein vom übrigen Organsimus verschiedener, auf das Ovar beschränkter Chromosomenstatus vorhanden ist, der als Ursache für die polycystisch entarteten Ovarien hätte gelten können.

Für die an Einzelfällen erhobenen, sehr unterschiedlichen chromosomalen Befunde ist eine Zuordnung zum klinischen Syndrom mindestens verfrüht. Der an unseren 15 Patientinnen festgestellte einheitliche Befund spricht gegen eine Chromosomenaberration als Ursache für das Stein-Leventhal-Syndrom.

3. Für 19 Frauen mit primärer Amenorrhoe lag nach den klinischen Untersuchungsergebnissen der Verdacht auf eine Chromosomenanomalie nahe, sodass trotz positivem Ausfall des Geschlechtschromatins eine Chromosomenanalyse notwendig erschien. Alle Patientinnen dieser Gruppe hatten jedoch den normalen Chromosomenstatus mit 44 Autosomen und zwei X-Chromosomen.

   Sie sind unter die Formen der sogenannten "reinen Gonadendysgenesie" (44, 45) einzureihen, die bei normaler Körpergrösse keine der vom Turner-Syndrom bekannten extragenitalen Missbildungen zeigen. Sie können als genbedingtes Leiden, als Genokopie der auf Chromosomenaberrationen beruhenden Form, gedeutet werden.

   Bei einer Patientin dieser Gruppe fand sich ein auffälliger Grössenunterschied zwischen den homologen Chromosomen von Paar 16 (Abb. 2). Das veränderte Chromosom entsprach in allen, im übrigen völlig unauffälligen Mitosen in seiner Grösse etwa dem letzten Chromosom der C-Gruppe. Bei der morphologischen Veränderung des Chromosoms Nr. 16 handelt es sich um eine sogenannte "normale Variante", wie sie schon bei der Besprechung der Ergebnisse aus der Kontrollreihe erwähnt wurden. Nach Court Brown u. Mit. sind solche "normale

Varianten" auf genetisch determinierte Störungen im Spiralisationsgrad des Chromosoms zurückzuführen; sie sollen ohne Auswirkung auf den Träger sein. Ein Zusammenhang zwischen der endokrinen Störung dieser Patientin und dieser Variante des Chromosoms Nr. 16 ist nicht anzunehmen, da "normale Varianten" bestimmter Chromosomen u. a. auch des Chromosoms Nr. 16, sowohl bei gesunden Probanden als auch bei verschiedenen klinischen Symptomen beobachtet wurden. Immerhin darf in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass bei unseren Chromosomenanalysen an 106 gesunden, fertilen Frauen (Kontrollreihe) keine einzige Strukturänderung im Sinne einer solchen "normalen Variante" entdeckt wurde.

Eine eingehende Besprechung der Patientinnen der Gruppen 1-3 und eine Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse in einer Tabelle erübrigen sich im Rahmen des Themas, da sich aus den cytogenetischen Untersuchungen - bis auf die oben erwähnte Ausnahme - keine Besonderheiten ergaben und die übrigen Daten in den ärztlichen Bereich fallen.

4. Die letzten Gruppe umfasst 17 Patientinnen, von denen 16 mit dem Leitsymptom "primäre Amenorrhoe", eine Patientin mit "sekundärer Amenorrhoe" zur Untersuchung kamen. Bei allen 17 Patientinnen fand sich eine Aberration der Geschlechtschromosomen.

Die Tabellen 4 - 6 enthalten die Angaben für diese Patientinnen. In Tabelle 4 sind Alter, Körpergröße und, soweit in den klinischen Unterlagen verzeichnet, auch der erlernte Beruf oder die ausgeübte Beschäftigung, sowie das Alter der Eltern zum Zeitpunkt der Konzeption eingetragen. In Tabelle 5 finden sich die Angaben für das Geschlechtschromatin und in Tabelle 6 die aus der Züchtung verschiedener Gewebe gewonnenen Chromosomenzahlen.

Tabelle 4: Patientinnen mit primärer oder sekundärer Amenorrhoe und Chromosomenaberrationen: persönliche und klinische Daten.

Lfd. Nr.	Alter in Jahren	Grösse in cm	Gewicht in kg	Beruf	Alter der Eltern bei der Konzept. Vater	Mutter	Geschlechts-Chromosomen	Bemerkungen
1	21	146	-	Biblioth. Hilfskraft	-	30	XO	
2	23	-	53,1	Büroangestellte	-	-	XO	
3	26	150	52,0	ungel. Arbeiterin	-	32	XO	Nystagmus bilateralis
4	33	152	59,5	Kontoristin	27	24	XO	Pterygium colli operativ entfernt.
5	30	153	49,0	Sekretärin	29	23	XO	
6	15	141	46,0	Schülerin	-	-	XO	
7	18	145	59,0	Sonderschule; Näherin	22	24	XO	beiderseits Zehenmissbildung
8	19	148	46,5	Modistin	27	27	XO	Pterygium colli operativ entfernt.
9	18	149	57,0	Rechtsanwaltsgehilfin	24	20	XO/XX	
10	21	148	47,0	Buchhändler-Lehrling	42	41	XO/XX	
11	16	148	56,5	Hauswirtschafts-Lehrling	50	28	XO/XX	Kystom links, Keimleiste rechts.
12	25	145	47,3	Heimerzieherin	29	30	XO/XX?q-	
13	22	145	51,2	stud. phil.	31	21	XO/XX	
14	23	145	53,9	Stenotypistin	34	30	XO/XXqi	
15	27	146	51,7	Haustochter	34	30	XO/XXqi	
16	31	145	39,5	Kinderpflegerin	29	23	XO/XXqi	Diabetes mellitus
17	21	172	-	Mittelschule; Helferin in Kinderheim	-	42	XXX	

Tabelle 5: Patientinnen mit primärer oder sekundärer Amenorrhoe und Chromosomenaberrationen. Geschlechtschromatin.

Lfd. Nr.	Barr-Körper auf je 200 Zellkerne				drumsticks auf 500 segmentkern. Leukocyten	Geschlechts-Chromosomen	Bemerkungen
	Wangenabstrich re 100	li 100	Vaginalabstrich	Fibroblasten			
1	0	0			0	XO	
2	–x)	0			0	XO	x) nicht auswertbar
3	0	0			0	XO	
4	0	0	0		0	XO	
5	0	0	0		0	XO	
6	0	–x)			0	XO	x) nicht auswertbar
7	0	0			1x)	XO	x) ein fraglicher drumstick
8	0	0			0	XO	
9	7	5	16		14	XO/XX	
10	6	6	12	17	10	XO/XX	
11	4	6			16	XO/XX	
12	3	0	14		3	XO/XX?q-	Barr-Körper klein
13	1	–x)			2	XO/XX	x) nicht auswertbar
14	0	1	10	14	12	XO/XXqi	Barr-Körper u. drumsticks gross
15	9	8	16		64!	XO/XXqi	Barr-Körper gross, drumstick gross und zahlreich
16	18	14			9	XO/XXqi	Barr-Körper u. drumsticks gross
17	23	25	62		11	XXX	6 von 48 Zellen d. Mundschlein haut mit doppelt. Barr-K., 10 von 62 Zellen d. Vaginal-schleimh. mit doppelt. Barr-K

Tabelle 6: Patientinnen mit primärer oder sekundärer Amenorrhoe und Chromosomenaberrationen: Verteilung der Chromosomenzahlen.

Lfd. Nr.	Untersuchtes Gewebe	Datum	Chromosomenzahlen <45	45	46	47	>47	Zus.	Geschlechts-Chromosomen	Bemerkungen
1	Blut	9. 7.1963	1	18				19	XO	
2	"	14.12.1964	1	26	1			28	XO	
3	"	4.12.1964	3	27				30	XO	
4	"	15.12.1964	1	19			1	21	XO	
5	"	18. 3.1966	4	25	1			30	XO	
6	"	15. 4.1966	3	30				33	XO	
7	"	25. 4.1966	3	23	1			27	XO	
8	"	5. 7.1966	2	30				32	XO	
9	Blut	25. 9.1964	3	5	3	1		12		
	"	24.11.1964	5	24	5			34	XO/XX	
	Haut re	23. 4.1964	6	15	6		1x)	28		x) 1 tetraploide Zelle
	" li	23. 4.1964	1	25	4			30		24 Zellen mit XO
10	Blut	23. 2.1965	1	12	21	1		35		
	Haut re	10. 6.1965	3	10	16			29	XO/XX	
	" li	10. 6.1965	3	8	23	1		35		
11	Blut	28. 6.1966	8	34	5			47	XO/XX	
	Haut	28. 6.1966	2	26	4			32		24 Zellen mit XO
12	Blut	12. 7.1966	4	25	22	1	1x)	53	XO/XX?qi	x) 1 tetraploide Zelle
13	Blut	21.10.1966	3	4	7			14	XO/XX	nur wenige Mitosen aus-
	"	22.11.1966	1	16	14	1		32		wertbar aus Kultur v. 21.1

14	Blut	14.12.1965	5	13	8			26			
	"	25. 1.1966	4	39	11	1	1[x)]	56	XO/XXqi	x)	1 tetraploide Zelle; 37 Zellen mit XO;
	Haut	25. 3.1966	4	19	6		31[x)]	60		x)	31 tetraploide Zellen; 3 Zellen mit Translokation C/D
15	Blut	25. 1.1966	2	7	59	1	1[x)]	70	XO/XXqi	x)	1 tetraploide Zelle
	Haut	11. 3.1966	3	9	11		1[x)]	24		x)	1 tetraploide Zelle
16	Blut	22. 2.1966	4	12	11			27	XO/XXqi		11 Zellen mit XO
	"	15. 4.1966	8	5	19			33			
17	Blut	15. 9.1964	1	1		22		24	XXX		
	Haut	22. 4.1965	1			17		18			

Zusammenfassung der Angaben aus den Tabellen 4 - 6

1. Die Anzahl der Patientinnen, für die eine Chromosomenaberration nachgewiesen wurde, umfasst 17 Frauen.

2. Das Alter dieser Patientinnen liegt zwischen 15 und 33 Jahren.

3. Die durchschnittliche Körpergrösse der Patientinnen Nr. 1 - 16 beträgt 147 cm.

4. Der Beruf ist in Tabelle 4, Spalte 4, zur groben Kennzeichnung des Intelligenzgrades aufgeführt.

5. Die Überprüfung des Geschlechtschromatins (vgl. Tab. 5) ergab für die Patientinnen Nr. 1 - 8 einen negativen Befund. Bei Fall Nr. 7 wurde an den segmentkernigen Leukocyten ein einziges Anhängsel gezählt, das einem drumstick ähnlich, aber nicht identisch war.

   Für die Patientinnen Nr. 9 - 16 ergab die Auszählung einen "schwach positiven" Befund, d.h. die Werte lagen unter der Norm bzw. dem aus der Kontrollreihe ermittelten Standard. Sie lieferten den ersten Hinweis auf chromosomale Zwischenformen. Bei Fall 12 wurden wenige, auffallend kleine Barr-Körper beobachtet. In den Fällen Nr. 14 15 und 16 dagegen fielen die besonders grossen Barr-Körper und im Fall Nr. 15 ausserdem die grossen, sehr zahlreichen drumsticks auf. Der subjektive Eindruck über die Grössenunterschiede des Sexchromatins wurde durch das Ergebnis der nachfolgenden Chromosomenanalyse bestätigt.

   Doppelte Barr-Körper wiesen im Fall Nr. 17 auf eine Triplo-X-Konstellation hin; ein doppelter drumstick wurde nicht aufgefunden.

6. Die Chromosomenanalysen (vgl. Tab. 6) hatten folgendes Ergebnis:

8 Fälle (Nr. 1-8) mit	45, X	
4 Fälle (Nr. 9, 10, 11 u. 13) mit	45, X/46, XX	
1 Fall (Nr. 12) mit	45, X/46, XX ?q-	(vermutlich X-Deletion)
3 Fälle (Nr. 14, 15, 16) mit	45, X/46, XX qi	(X-Isochromosom)
1 Fall (Nr. 17) mit	47, XXX	

Die Chromosomenanalysen wurden bei den 8 Turner-Patientinnen nur an Blutkulturen, bei 5 Patientinnen mit Mosaikkonstellation an Blut- und Hautkulturen durchgeführt. Für die Fälle Nr. 12, 13 und 16 konnten nur Blutkulturen, z. T. in Wiederholung, angesetzt werden.

Diese Ergebnisse aus den Chromosomenanalysen der 17 Patientinnen lassen sich in folgender Weise gliedern:

a) 45, X XO-Zustand, Turner-Syndrom

Unter den für das Gonadendysgenesie-Syndrom nachgewiesenen Chromosomen-Aberrationen ist der XO-Zustand, bei dem ein Geschlechtschromosom fehlt, der häufigste. Er wurde für das von Ulrich (1930) und Turner (1938) beschriebene klinische Syndrom erstmals von Ford u. Mit. (33) im Jahre 1959 nachgewiesen. Für seine Entstehung kann ein Chromosomenverlust in der mitotischen Anaphase oder ein Nondisjunction - ein Nichtauseinanderweichen homologer Chromosomen- während der väterlichen oder mütterlichen Gametogenese verantwortlich sein.

Nach den experimentellen Untersuchungen von Russel (88) entstehen XO-Individuen bei der Maus durch Verlust eines Geschlechtschromosoms zwischen Befruchtung und erster Teilung der Zygote; das X-Chromosom der XO-Tiere stammt gewöhnlich von der Mutter. Für den Menschen konnte durch X-gebundene Merkmale - X_g - Blutgruppe, Störung des Rotgrün-Farbsehens u. a. - die mütterliche Herkunft des einzigen X-Chromosoms für einen Teil der XO- Patientinnen nachgewiesen werden (61, 62).

Bei 8 von 17 Patientinnen mit primärer Amenorrhoe fand sich das Turner-Syndrom mit einem geschlechtschromatin-negativem Befund und einer Chromosomenkonstellation von 44 Autosomen und einem X-Chromosom. Sie zeigten die das Turner-Syndrom kennzeichnenden Stigmata in wechselnder Ausprägung. Bei zwei Patientinnen (Nr. 4 und 8) war bereits in der Kindheit das Pterygium colli operativ entfernt worden. Auffallend war bei allen der Minderwuchs mit einer Körpergrösse von durchschnittlich 147 cm.

Die Fehlentwicklung bei XO-Patientinnen lassen sich nicht erklären, wenn - wie es die Lyon-Hypothese postuliert - bei normalen Individuen nur ein X-Chromosom aktiv ist. Es sind daher bei der Anwendung der Lyon-Hypothese auf den Menschen zusätzliche Annahmen erforderlich. M. Lyon selbst nimmt an, dass das zweite X-Chromosom vor seiner Inaktivierung am 12. Tag der Embryogenese noch entscheidende Wirkungen entfaltet, die für die normale Entwicklung des weiblichen Organismus notwendig sind. Von anderer Seite wurde die Lyon-Hypothese insofern eingeschränkt, als das zweite X-Chromosom bei normalen Frauen nur einer teilweisen Inaktivierung anheimfallen soll. Festzuhalten ist jedenfalls, dass für die Entwicklung eines normalen weiblichen Individuums die Gegenwart von zwei X-Chromosomen erforderlich ist.

Der XO-Zustand ist, wie aus den Untersuchungen von Carr (12) an Spontanaborten deutlich geworden ist, eine häufige Abortursache. Nach neueren Schätzungen (59) kommt diese Geschlechtschromosomenanomalie etwa bei 1 % aller befruchteten Eizellen vor, sie führt aber zu einer intrauterinen Letalität von 98 %. So kommt es also nur in Ausnahmefällen zur Geburt eines Kindes mit X-Monosomie, die unter den beim Menschen bekannten Chromosomenaberrationen die einzige lebensfähige Monosomie überhaupt darstellt.

b) Mosaikformen

Von 17 Patientinnen mit primärer Amenorrhoe und Aberrationen der Geschlechtschromosomen hatten 8 eine Mosaikkonstellation.

Unter einem Mosaik versteht man das Vorhandensein von zwei oder mehr Zellinien in einem oder mehreren Geweben des gleichen Organismus. Die in ihrer Chromosomenausstattung voneinander verschiedenen Zellinien entstehen in der Regel während der ersten Furchungsteilung der Zygote

a) durch Chromosomenverlust in der Anaphase (anaphase lagging), wodurch euploide (2n) und hypodiploide (2n - 1) Zellen zustandekommen,

b) durch mitotisches Nondisjunction mit dem Ergebnis hypodiploider Zellen (2n - 1) und hyperdiploider Zellen (2n + 1).

Das "Zurückbleiben" eines Chromosoms, seine gegenüber den anderen Chromosomen verzögerte Anaphasebewegung, ist als ein Vorgang bekannt, durch welchen besonders häufig Geschlechtschromosomen eliminiert werden.

Im weiteren Verlauf der Körperentwicklung kommt es zur Durchmischung der Stammlinien und ihrer Ausbreitung auf die verschiedenen Gewebe und Organe. Die daraus resultierenden, mit der Entdeckung eines Mosaiks zusammenhängenden Fragen wurden bei der Kontrollreihe erörtert; für die Erfassung der im folgenden zu besprechenden Gonosomen-Mosaike wurde in der gleichen Weise vorgegangen.

Bei den 8 Patientinnen dieser Gruppe liessen sich zwei verschiedene Typen unterscheiden: 4 Patientinnen wiesen neben den das Turner-Syndrom kennzeichnenden XO-Zustand eine Zellinie mit normaler Chromosomenkonstitution auf, während bei weiteren 4 Patientinnen neben den XO-Mitosen solche mit Strukturanomalie eines X-Chromosoms vorhanden waren. Bei diesen Patientinnen hatte somit keine der beiden Zellinien eine normale Chromosomenausstattung.

(X) 45,X/46,XX-Mosaik

Für die 4 Patientinnen dieses Typus lagen die Werte des Geschlechtschromatins unter der Norm, sodass auf chromosomale Zwischenformen geschlossen werden konnte. Die Analyse ergab die Chromosomenkonstitution 45,X/46,XX, d.h. die XO-Konstellation findet sich nicht in allen Körperzellen, sondern im Mosaikverband mit normalen XX-Zellen.

Die Merkmale des Turner-Syndroms sind bei diesen Patientinnen mehr oder weniger stark ausgeprägt, je nach dem Anteil der beiden Stammlinien und ihrer Verteilung auf die verschiedenen Gewebe und Organe. Dabei kann durch den modifizierenden Effekt der XX-Zellen eine Annäherung an den normalen weiblichen Phänotypus erfolgen. Die daraus resultierende uneinheitliche klinische Symptomatik erschwert eine Einordnung u. Abgrenzung gegenüber anderen Krankheitsbildern.

Eine Patientin dieser Gruppe (Nr. 11) wurde laparatomiert; dabei wurde auf der rechten Seite die für das Turner-Syndrom typische Keimleiste festgestellt. Aus dem linken Ovar wurde ein Kystom entfernt; das zur Gewebekultur angesetzte Material erlag einer Infektion, sodass die Chromosomenkonstitution nicht ermittelt werden konnte.

β) 45,X/46,XX?q- Mosaik mit vermutlicher Deletion an einem Arm des X-Chromosoms.

Bei der Auszählung chromatin-positiver Zellkerne aus der Wangenschleimhaut konnten bei dieser Patientin (Nr. 12) auf der linken Seite überhaupt keine Chromatinkörperchen, auf der rechten Seite nur zwei gefunden werden; im Vaginalabstrich, der daraufhin untersucht wurde, fanden sie sich in etwas grösserer Anzahl, jedoch noch immer unter dem Durchschnitt. In der Grösse wichen die randständigen Chromatinverdichtungen beträchtlich von der Norm ab, sie waren wesentlich kleiner, und unterschieden sich auch in ihrer Form von einem normalen Barr-Körper (Abb. 3). Die Zahl der drumsticks war ebenfalls sehr gering.

Die Chromosomenanalyse aus dem Blut ergab 25 Zellen mit je 45 Chromosomen, die sich nach detaillierter Analyse als XO-Zellen erwiesen: in der Gruppe C (6 - 12+ X) wurden immer nur 15 Chromosomen gezählt (Abb. 4). Bei 22 Zellen mit 46 Chromosomen wurde in der Gruppe C ebenfalls ein Chromosom vermisst, dafür fand sich ein überzähliges Chromosom in der Grössenordnung der Gruppe E (16 - 18).((Abb. 5). Eine autosomale Trisomie eines Chromosoms der Gruppe E kann bei dem klinischen Befund ausgeschlossen werden. Da dieser eine Beteiligung der Geschlechtschromosomen bei der Entstehung des Krankheitsbildes nahelegt, wurde das kleine Chromosom zur Gruppe C gezählt und als deletiertes X-Chromosom angesprochen. Der abnorme Befund am Sexchromatin stützt diese Annahme. Unentschieden ist dabei die Frage, ob die Deletion den kurzen oder langen Arm des einen X-Chromosoms betrifft.

In der Literatur sind mehrere Fälle beschrieben worden mit mehr oder weniger grossen Stückverlusten an einem X-Chromosom, so u. a. eine

Patientin mit weitgehender Deletion an einem X-Chromosom ohne Mosaik (P. Jacobs, 47, 48), ein Mosaik mit einer normalen Stammlinie 46, XX und einer zweiten Linie mit 46, XXq- (Gropp u. Mit., 39), und eine weitere Mosaikkonstellation vom Typ 45, X/46, XXq- (de la Chapelle, 13). Dem zuletzt genannten Fall steht die eigene Patientin durch die gleiche Art des Mosaiks am nächsten, der klinische Befund stimmt jedoch in einigen wesentlichen Zügen nicht überein. Ein verschieden grosses Ausmass der Deletion, das mit den gegenwärtigen Methoden nur grob abzuschätzen ist, kann zur Erklärung der unterschiedlichen phänotypischen Manifestation herangezogen werden. Wie wenig über eine Relation von Phänotyp und Karyotyp überhaupt ausgesagt werden kann, geht auch aus folgenden Überlegungen hervor:

In seiner grossen Studie über die Gonadendysgenesie erörtert Ferguson-Smith (32) u. a. auch den Effekt, den Deletionen des X-Chromosoms verursachen. Danach soll der Verlust des kurzen Armes für Minderwuchs und Hypogonadismus, auch bei Mosaikkonstellationen, verantwortlich sein, während eine Deletion am langen Arm Gonadendysgenesie bei normaler Körpergrösse hervorruft.

Wenn man dieser Interpretation folgt, ist für die eigene Patientin, die 145 cm gross ist, eine Deletion am kurzen Arm des X-Chromosoms anzunehmen. Macht man dagegen den modifizierenden Effekt der XO-Zellinie für den Minderwuchs verantwortlich - wie das bei XO/XX Konstellationen ohne Deletion der Fall ist - spricht ebensoviel für eine Deletion am langen Arm.

Da sich die Patientin der Beobachtung entzog, konnte eine zweite Kultur aus einem weiteren Gewebe nicht angesetzt werden.

♂) 45, X/46, XXqi Mosaik mit X-Isochromosom

Für drei Patientinnen (Nr. 14, 15 und 16) wurden bei der Auszählung des Geschlechtschromatins aus der Wangenschleimhaut - in zwei Fällen zusätzlich aus dem Vaginalabstrich - "schwach positive" Werte ermittelt.

Ausserdem fiel die ungewöhnliche Grösse der Barr'schen Körperchen (Abb. 6b) auf. Im Blutausstrich von Patientin Nr. 15 fanden sich grosse, aussergewöhnlich zahlreiche drumsticks (Abb. 7b) (12,8% statt 3% bei normalen Frauen, vgl. S.20) (67). Die Chromosomenuntersuchung ergab in allen 3 Fällen bei genauer Analyse der Mitosen eine unauffällige Stammlinie mit 45,X. In einer zweiten Stammlinie mit 46 Chromosomen wurden in der Gruppe C (6-12+X) ebenfalls nur 15 Chromosomen gezählt; außerdem war immer ein dem Paar Nr. 3 ähnliches Chromosom festzustellen. Eine Trisomie der grossen Autosomen liegt ausser Betracht und so wurde, unter Berücksichtigung des klinischen Befundes und der auffallend grossen Kernchromatinkörperchen, das grosse metazentrische Chromosom zur C-Gruppe gezählt und als ein Isochromosom des langen Armes eines X-Chromosoms aufgefasst.

Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit zahlreichen Mitteilungen, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden. Über die ersten Fälle von X-Isochromosomen berichtete Fraccaro (34), darauf erschienen in rascher Folge weitere Mitteilungen von P. Jacobs (48), C.E. Blank (6), J. Lindsten (60), A. de la Chapelle (16), A. Gropp (39) u.a. Die meisten der bekannt gewordenen Fälle betreffen Mosaikformen vom Typ 45,X/46,XXqi. Phänotypisch stellen die Patientinnen eine Modifikation des Turner-Typus im Sinne einer Abschwächung dar.

Durch Thymidinmarkierung konnten sowohl Muldall u. Mit. (78) als auch Giannelli (37) nachweisen, dass das X-Isochromosom die gleichartige Verzögerung der DNS-Synthese zeigt wie das eine X-Chromosom einer normalen Frau, bei dem es sich um das für die Bildung des Geschlechtschromatins verantwortliche Element handelt. Das abnorme Chromosom fällt somit der Inaktivierung anheim und tritt als grosses Geschlechtschromatinkörperchen in den Somazellen in Erscheinung.

Isochromosomen werden durch Fehlteilung des Centromers während der Meiose oder Mitose gebildet. Der kurze Arm kann dabei verloren gehen. Das Ergebnis ist ein Chromosom mit zwei Armen, die ursprünglich

Schwesterchromatiden waren und die deshalb nicht nur morphologisch, sondern auch genetisch identisch sind. Für die XX-Isochromosom-Konstellation resultiert daraus Trisomie für die langen Arme und Monosomie für den kurzen Arm.

Theoretisch kann ein Isochromosom auch aus der inkorrekten Wiedervereinigung von Bruchstücken hervorgehen, die nach zwei Brüchen im Centromer zweier verschiedener Chromosomen entstanden sind. Bei dieser speziellen Form der Translokation setzt sich das neu gebildete Chromosom aus zwei Chromosomenarmen verschiedenen Ursprungs zusammen.

Der mit nur einem Bruchereignis einhergehende Vorgang, die Fehlteilung im Centromer, hat die grössere Wahrscheinlichkeit für sich, wenn man das nicht allzu seltene Vorkommen von Isochromosomen in Betracht zieht. Er ist auch für die Entstehung der Isochromosomen der Fälle Nr. 15 und 16 anzunehmen.

Das X-Isochromosom der Patientin Nr. 14 (Abb. 8) fiel durch seine besondere Form auf: seine Centromer-Region ist verändert, wie ein Vergleich mit den Isochromosomen der beiden anderen Fälle zeigt (Abb. 9). Es war in dieser Form stabil; das durch die Einschnürung markierte Chromosom war in allen Zellen mit 46 Chromosomen leicht aufzufinden und von den gleich grossen Chromosomen Nr. 3 gut zu unterscheiden.

Chromosom Nr. 1, für das eine sekundäre Konstriktion in Centromernähe bekannt ist, wurde zum Vergleich herangezogen (Abb. 10). Es bietet ein ähnliches Bild; die Konstriktion am Chromosom Nr. 1 tritt aber nur gelegentlich in den Kulturen auf und ist niemals in allen Mitosen einer Kultur sichtbar. Konstriktionen dieser Art lassen sich durch verschiedene Agenzien hervorrufen.

De la Chapelle (16) beschreibt zwei Fälle von X-Isochromosomen mit Konstriktion; er diskutiert die Möglichkeit, dass es sich um dicentrische Isochromosomen handeln könne. Durch Thymidinmarkierung der

von de la Chapelle beschriebenen Isochromosomen konnte Ch. H. Ockey (79) zeigen, dass Unterschiede in der DNS-Synthese bestehen: die Konstriktion am X-Isochromosom synthetisiert früher, die anliegende Region später als die entsprechenden Abschnitte eines X-Isochromosoms ohne Konstriktion.

Im Gegensatz zu de la Chapelle deutet Edwards (25) das X-Isochromosom einer Patientin, bei welcher er Barr-Körper mit zweiteiliger Struktur fand, als Translokationsprodukt.

Die Barr-Körper unserer Patientin fielen ausser in ihrer Grösse durch keine Besonderheit ihrer Struktur auf. Doch ist eine Deutung des ungewöhnlich gestalteten, durch Konstriktionen ausgezeichneten X-Isochromosoms als Translokationsprodukt auch für unsere Patientin in Erwägung zu ziehen. Eine Unterstützung findet diese Überlegung durch die Beobachtung, dass bei den aus Translokationen hervorgegangenen Chromosomen der Ort der Verschmelzung gelegentlich als Einschnürung zu erkennen ist.

Da sich die Patientin vorzeitig der Beobachtung entzog, konnten weitere Untersuchungen, vor allem eine Autoradiographie, nicht durchgeführt werden.

Bei derselben Patientin (Nr. 14) wurde in den Fibroblastenkulturen aus der Haut - neben einer hochgradigen Polyploidisierung (91) - eine Aberration festgestellt, die als Ausdruck einer besonders grossen Instabilität dieses Genotyps zu werten ist.

Die Zellinie mit 45,X war unauffällig (Abb. 11). Die Mitosen der zweiten Linie 46,XX qi enthielten alle das X-Isochromosom mit Konstriktion, das schon in den beiden Blutkulturen festgestellt wurde (Abb. 12). In 3 Mitosen konnte ausserdem eine Aberration entdeckt werden, die mit grösster Wahrscheinlichkeit eine spontan in der Kultur aufgetretene Translokation und Ursprung einer 3. Stammlinie ist.

Die Analyse der 3 aberranten Mitosen lässt erkennen, dass ein Chromosom der Gruppe C, das unpaarig und etwa von der Grösse eines Chromosoms Nr. 16 war, den grössten Teil seiner langen Arme auf ein Chromosom der Gruppe D übertragen hat. Dieses Chromosom fiel durch seine stark verlängerten langen Arme auf (Abb. 13).

Ob eine einfache Segmentverlagerung von C auf D oder ein Segmentaustausch zwischen den beiden inhomologen Chromosomen stattgefunden hat, ist nicht mit Sicherheit festzustellen, auch konnten die beiden beteiligten Chromosomen innerhalb ihrer Gruppe nicht näher identifiziert werden.

Ellis (26) gibt in seiner Mitteilung von einer ebenfalls spontan in der Kultur aufgetretenen Translokation C/D an, dass das Bruchstück vom langen Arm des Chromosoms Nr. 9 (?) - C' nach Pätau (82) - stammen könnte. Dieses Chromosom ist nach Ferguson-Smith (29) und anderen Autoren (84) durch eine sekundäre Konstriktion gekennzeichnet und könnte deshalb eine erhöhte Bruchneigung zeigen.

Derartige spontan in Zellkulturen auftretende Aberrationen sind, ausser bei malignen Zellen, seltene Ereignisse. Es ist in unserem Fall nicht wahrscheinlich, dass im Kulturmilieu die alleinige Ursache zu suchen ist; andere zum gleichen Zeitpunkt angesetzte und unter den gleichen Bedingungen gehaltene Kulturen zeigten keine Aberrationen. Man kann vielmehr annehmen, dass eine im Ungleichgewicht befindliche Mosaikstruktur auf den Reiz, den das künstliche Milieu ausübt, eher mit einer chromosomalen Aberration antwortet.

Die letzte der zu besprechenden Patientinnen (Nr. 17) fällt nicht unter das Gonadendysgenesie-Syndrom, gehört aber zu der Gruppe primärer, chromosomal bedingter Geschlechtsanomalien. Für sie wurde der Chromosomenstatus

c) 47, XXX Triplo-X-Zustand

nachgewiesen.

Aus der Drosophila-Genetik sind Ausnahmeweibchen ("superfemales") bekannt mit zwei Autosomensätzen und 3 X-Chromosomen. Bridges gab dem Vorgang, der ihrer Entstehung zugrunde liegt, die Bezeichnung "non-disjunction".

Das "Nichtauseinanderweichen" der X-Chromosomen während der mütterlichen Eireifung ist auch für den Triplo-X-Zustand beim Menschen verantwortlich. Das Alter der Mutter spielt dabei eine ursächliche Rolle.

Die 172 cm grosse Patientin, die das 8. (letzte) Kind in der Geschwisterreihe ist und deren Mutter bei der Geburt des Mädchens 42 Jahre alt war, kam wegen einer sekundären Amenorrhoe zur Untersuchung. Bei der Überprüfung des Geschlechtschromatins fiel besonders in der Vaginalschleimhaut die grosse Zahl chromatin-positiver Zellkerne auf, von denen ein Teil doppelte Barr-Körper enthielt (Abb. 14). Im Blutausstrich fanden sich drumsticks in normaler Anzahl, ein doppelter drumstick wurde nicht aufgefunden (73). Die Chromosomenuntersuchung wurde an peripherem Blut und an Fibroblasten der Haut vorgenommen. In beiden Geweben war die Modalzahl 47. In den analysierten Zellen fanden sich 17 Chromosomen in der Gruppe C (6-12 + X), das überzählige Chromosom war unter die grössten dieser Gruppe einzuordnen. Auf Grund dieses Befundes und der Regel, dass die Anzahl der registrierten Barr-Körper plus 1 der Anzahl der X-Chromosomen entspricht, wurde für die Patientin der Triplo-X-Zustand festgestellt.

Phänotypisch war die Patientin ziemlich unauffällig; aus den uncharakteristischen Merkmalen des klinischen Bildes ist kein Zusammenhang mit einer Chromosomenaberration herzustellen, weshalb Triplo-X-Frauen auch nur zufällig entdeckt werden. Hier ist an den Lyon-Effekt zu erinnern, der die Wirkung weiterer X-Chromosomen über eines hinaus unterbindet und es auf diese Weise dem Organismus ermöglicht, eine Überzahl von X-Chromosomen eher zu tolerieren als eine Minderzahl. Unerklärt bleiben aber die unterschiedlichen klinischen Befunde bei X-Trisomie

und X-Monosomie, wenn nicht - wie erwähnt - zusätzliche Annahmen zur Lyon-Hypothese gemacht werden.

Für die als "normale Varianten" beschriebenen geringeren Strukturabweichungen einzelner Autosomen findet sich im Karyotyp dieser Patientin ein Beispiel: ein Chromosom der Gruppe D fiel in sämtlichen Mitosen durch seine verlängerten kurzen Arme auf (Abb. 15), (98).

Ohne dass ein Zusammenhang mit dem Triplo-X-Zustand angenommen wird, soll hier an die Patientin mit Gonadendysgenesie, normalem Karyotyp und Grössenunterschied von Chromosomenpaar Nr. 16 erinnert und auf das Fehlen einer normalen Variante in der Kontrollreihe gesunder Frauen hingewiesen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden eine Kontrollgruppe von 106 gesunden, fertilen Frauen und ein Kollektiv von 114 Patientinnen mit endokrinen Störungen und dem Leitsymptom einer primären oder sekundären Amenorrhoe cytogenetisch mit Hilfe der Geschlechtschromatinbestimmung und der Chromosomenanalyse untersucht.

Als Ergebnis konnte in der Kontrollreihe durchgehend ein normaler weiblicher Karyotyp festgestellt werden; weder die Autosomen noch die Gonosomen wiesen numerische oder strukturelle Aberrationen auf. Insbesondere fanden sich auch keine Chromosomenanomalien, die auf die Einwirkung exogener Noxen schliessen liessen. Sogenannte "normale Varianten" wurden nicht beobachtet.

In der Gruppe von 114 Patientinnen mit endokrinen Störungen und dem Leitsymptom einer primären oder sekundären Amenorrhoe konnte der Wert der Vordiagnostik mit Hilfe der Bestimmung des Geschlechtschromatins bestätigt werden. Bei 15 Patientinnen mit einem Stein-Leventhal-Syndrom konnten die von einigen Autoren gelegentlich gefundenen, ver-

verschiedenartigen Chromosomenanomalien als aetiologischer Faktor des Syndroms ausgeschlossen werden. Weder in den Blutkulturen noch vor allem in den Gewebekulturen der typisch veränderten Ovarien ergaben sich Anhaltspunkte für eine abnorme Chromosomenkonstellation.

Bei 17 Patientinnen fanden sich Anomalien der Geschlechtschromosomen wie X-Monosomie, X-Trisomie, Zahl- und Strukturmosaik. Bei zwei der Patientinnen mit endokrinen Störungen konnte eine Strukturabweichung im Sinne einer "normalen Variante" festgestellt werden; diese Beobachtung gab Veranlassung für eine Stellungnahme zu diesem Phänomen.

Im Zuge der Chromosomenanalysen wurde versucht, ein für die Belange der Klinik rationelles Verfahren zur Diagnose des Karyotyps auszuarbeiten. Es zeigte sich, dass man mit einer relativ begrenzten Anzahl voll analysierter Mitosen auskommt, wenn man von da aus stufenweise vorgeht und alle Abweichungen von der Modalzahl voll und vergleichend karyotypiert und schliesslich den Verdacht auf ein Mosaik durch Anzüchtung und Analyse verschiedener Gewebe bestätigt oder entkräftet.

Die Kontrollreihe hat gezeigt, dass die von klinisch orientierten Humancytogenetikern immer wieder diskutierte Frage, ob sich bei normalen Individuen chromosomale Anomalien finden, verneint werden kann. Dem Kliniker, speziell dem gynäkologischen Endokrinologen, konnten damit Ergebnisse aus einem Kollektiv zur Verfügung gestellt werden, die es ihm erlauben, in seiner Gesamtdiagnostik von der Konstanz des normalen Karyotyps auszugehen. Andererseits vermag die Methode der Chromosomenanalyse im Rahmen der gesamten endokrinen Diagnostik mit relativ begrenztem Aufwand schon bald Hinweise dafür zu liefern, ob eine Störung des Karyotyps in Betracht zu ziehen ist. Für das Syndrom der Gonadendysgenesie lassen sich damit die chromosomal normalen Zustandsbilder von den sogenannten primären, d.h. chromosomal bedingten Anomalien abgrenzen.

Abbildungen

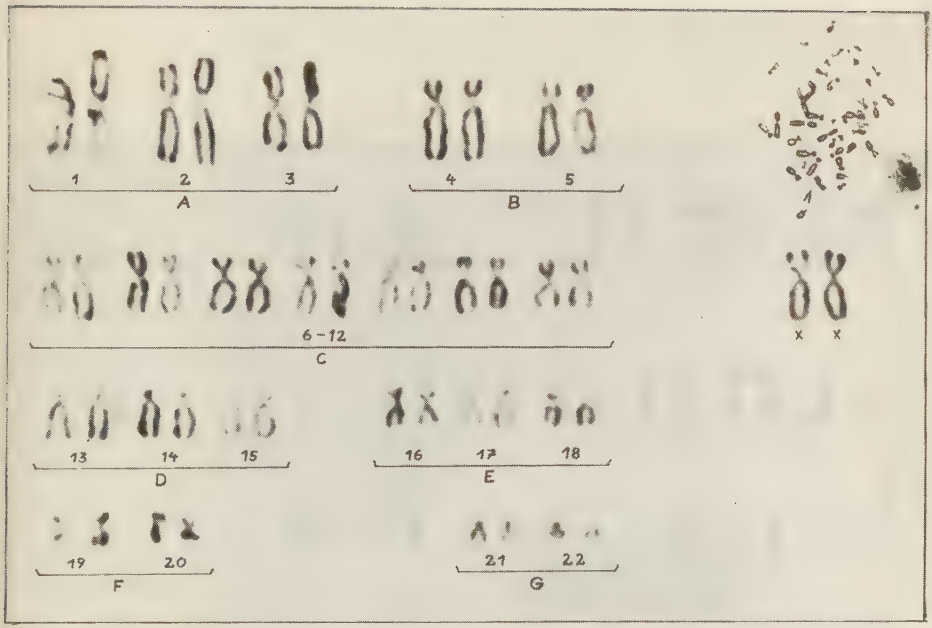

Abb. 1: Normales Karyogramm einer Frau. Die Chromosomen geordnet nach dem Denver-Schema.

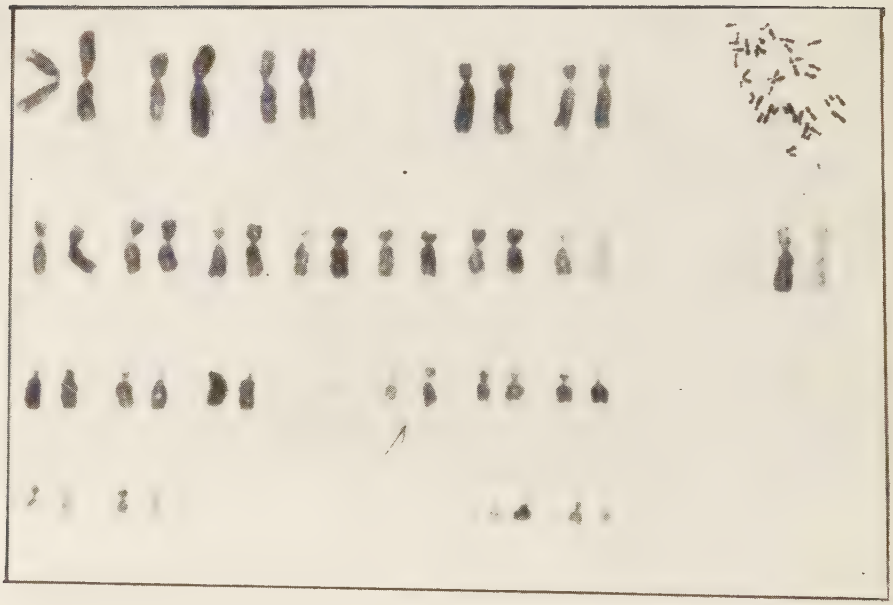

Abb. 2: Normales weibliches Karyogramm mit Grössenunterschied der Chromosomen von Paar 16; sog. normale Variante.

Abb. 3: Fall 12. Mundschleimhautabstrich. Zellkern mit kleinem Barr-Körper (vgl. Abb. 6a).

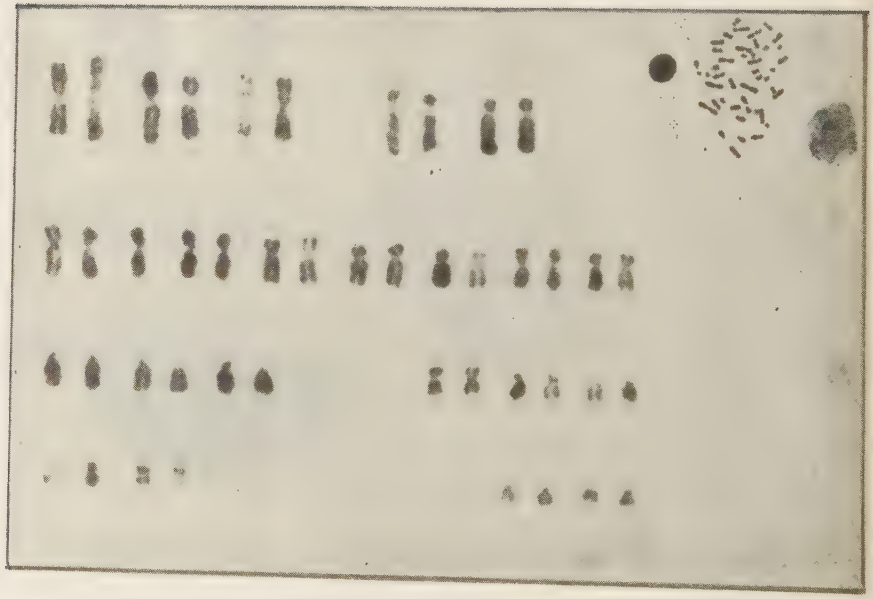

Abb. 4: Fall 12. Stammlinie 45, X

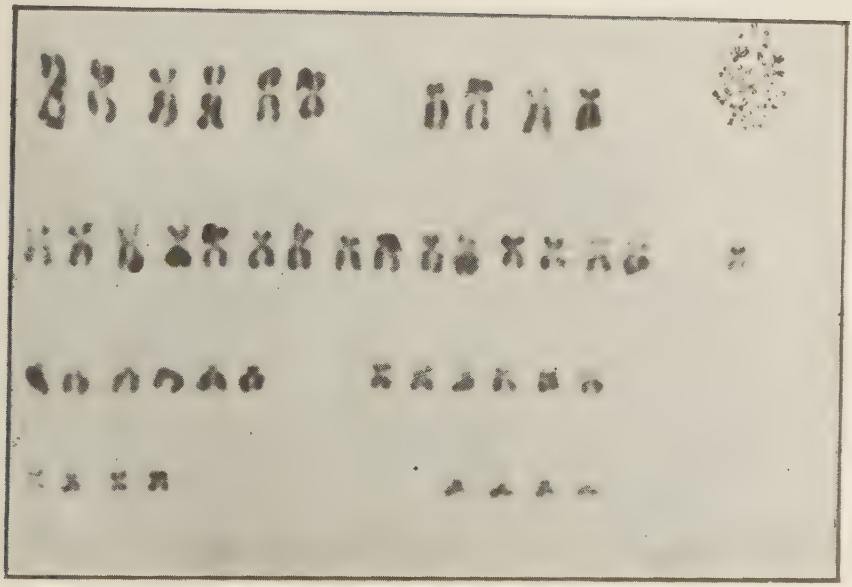

Abb. 5: Fall 12. Stammlinie 46, XX?q-

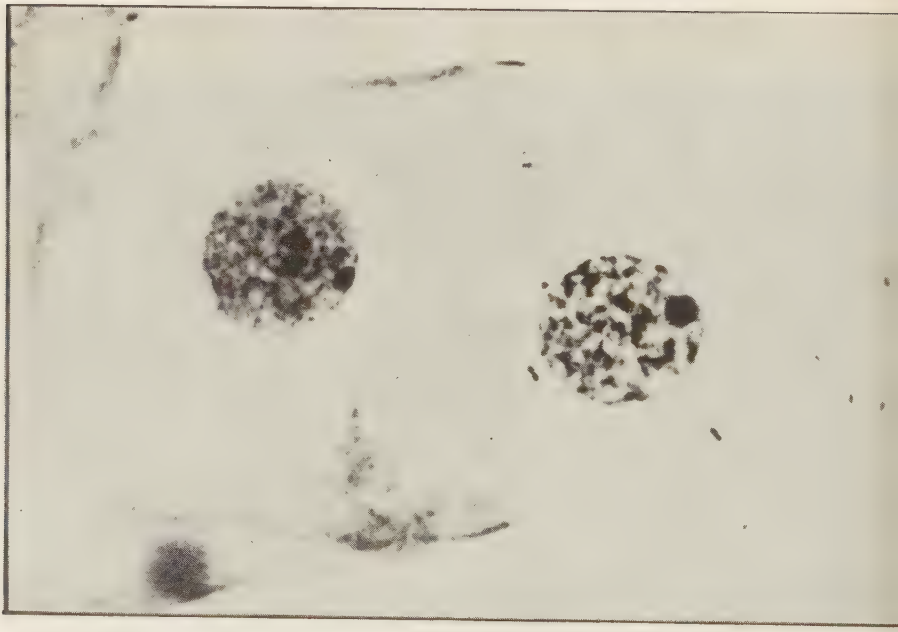

Abb. 6a: Barr-Körper bei XX Abb. 6b: Barr-Körper bei X-Isochromoso

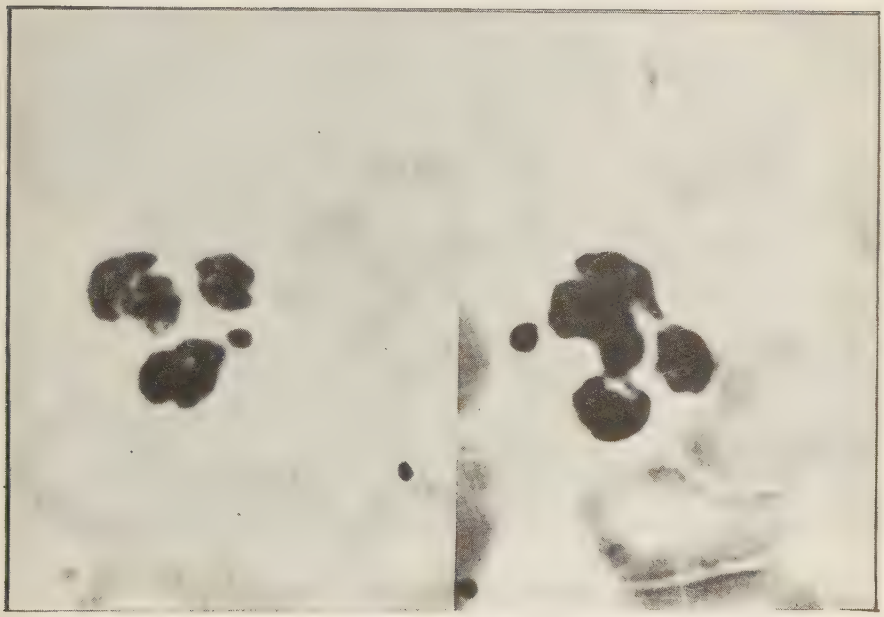

Abb. 7a: drumstick bei XX Abb. 7b: drumstick bei X-Isochromosom

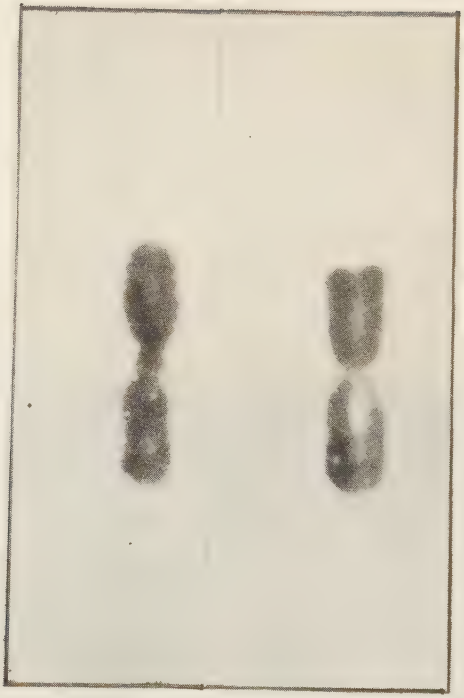

Abb. 8 Abb. 9

Abb. 8: Fall 14. X-Isochromosom mit Konstriktion

Abb. 9: Fall 15. X-Isochromosom ohne Konstriktion

Abb. 10: Metaphaseplatte aus der Blutkultur einer gesunden Frau
(Kontrollreihe) 46, XX
Chromosom Nr. 1 mit sek. Konstriktion

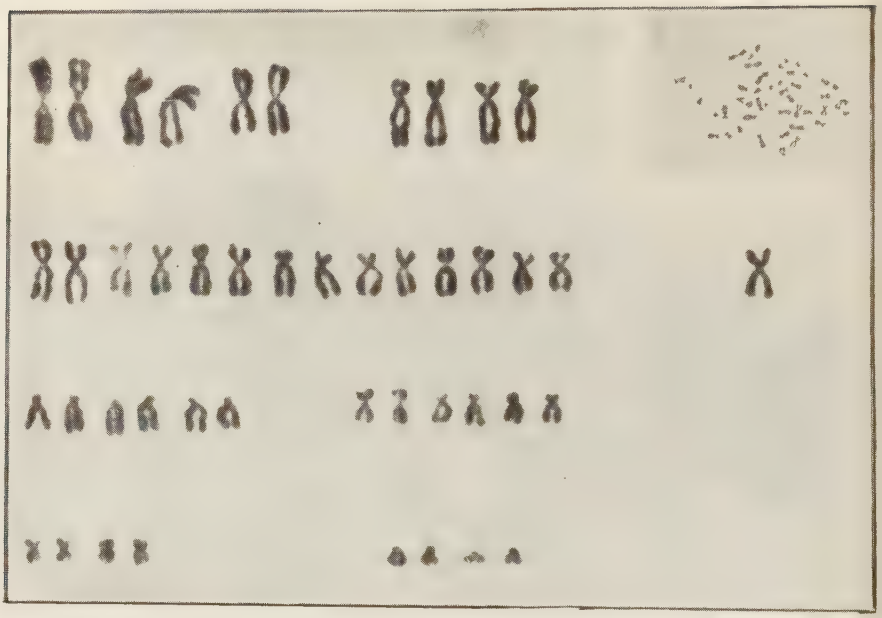

Abb. 11

Abb. 11: Fall 14. Stammlinie 45, X

Abb. 12: Fall 14. Stammlinie 46, XXqi

Abb. 13: Fall 14: Stammlinie 46, XXqi mit Translokation C/D

Abb. 12

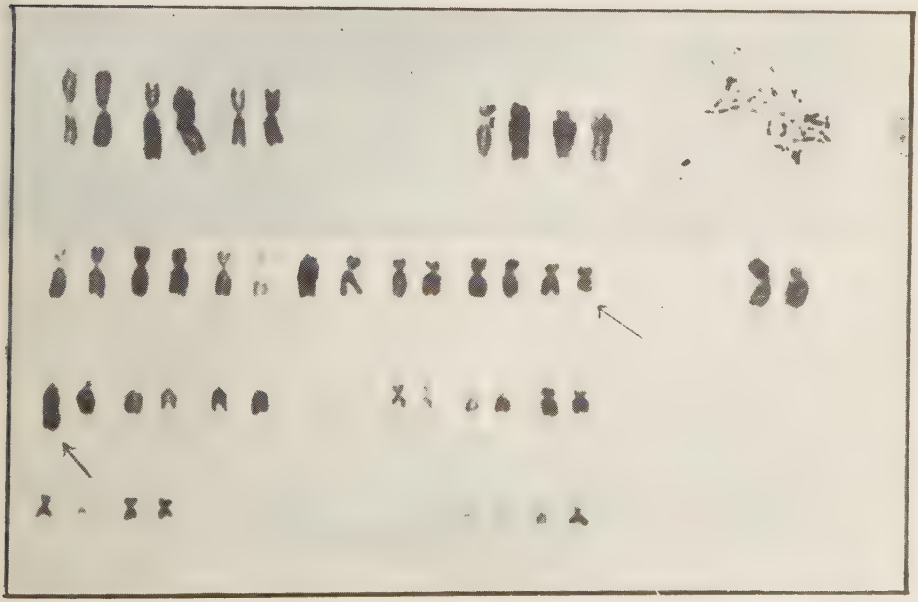

Abb. 13

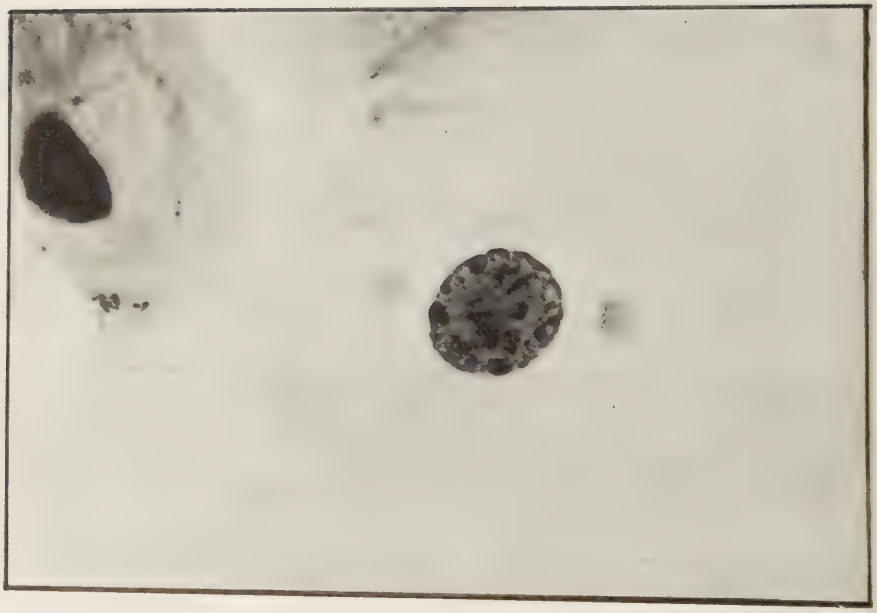

Abb. 14: Fall 17. Doppeltes Geschlechtschromatin

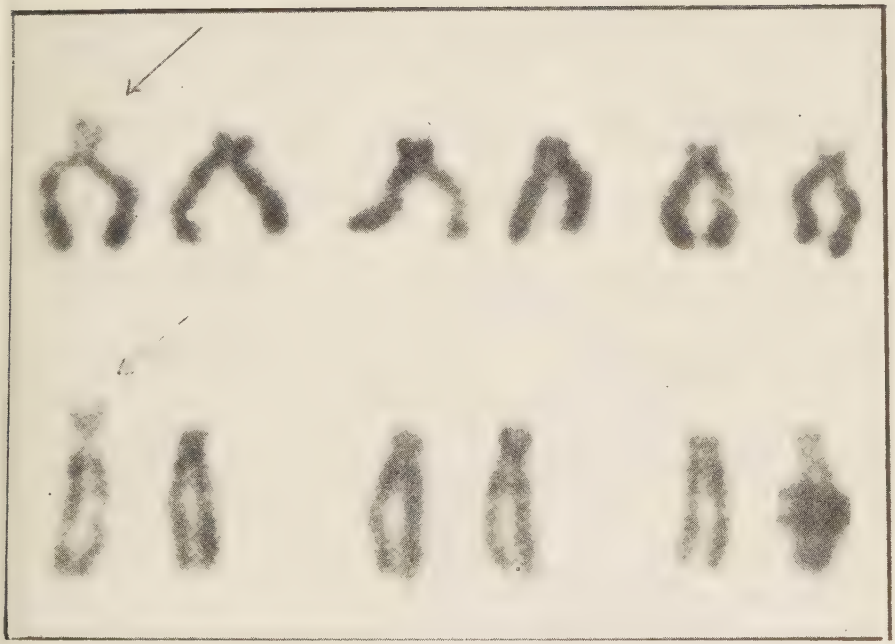

Abb. 15: Fall 17. Die Chromosomen Nr. 13 - 15 aus zwei Mitosen; ein Chromosom mit verlängerten kurzen Armen, sog. normale Variante.

LITERATUR

(1) Barr, M.L.: Sexual dimorphism in interphase nuclei. Amer. J. hum. genet. 12, 118, 1960.

(2) Barr, M.L.: Das Geschlechtschromatin. In: C. Overzier (Hrsg.) Die Intersexualität. Thieme Stuttgart 1961.

(3) Barr, M.L.: The sex chromosomes of man. Amer. J. Obstetr. Gynec. 93/5, 608, 1965.

(4) Bishun, N.P., W.R.M. Morton: Chromosome mosaicism in Stein-Leventhal-Syndrome. Brit. med. J. 5418, 1200, 1964.

(5) Bjøro K.: Primary amenorrhoea. Acta Obstetr. et Gynec. Scandin. XLIV/4, 1965.

(6) Blank C.E., R.R. Gordon, A. Bishop: Atypical Turner Syndrome. Lancet I, 947, 1961.

(7) Blank, C.E.: Some aspects of chromosome mosaicism in clinical medicine. Lancet I, 903, 1964.

(8) Bradel, E.J.: Analysis of the inheritance of a polymorphic 16-chromosome in man. The Human Chromosome Newsletter 17, 1965.

(9) Brøgger, A., A. Strand: Contribution to the study of the so-called pure gonadal dysgenesis. Acta endocr. (Kbh.) 48/3, 490, 1965.

(10) Byrd, J.R., V.B. Mahesh, R.B. Greenblatt: Chromosomal studies in the Stein-Leventhal-Syndrome. J. Clin. Endocr. and Metab. 9, 939, 1964.

(11) Campenhout, J. von: Polycystic sclerotic ovaries. Lancet II, 1963.

(12) Carr, D.H.: Chromosome studies in spontaneous abortions. Obstetr. Gynaec. 26, 308, 1965.

(13) Chapelle A. de la: Chromosomal mosaicism, X-chromosome anomaly and sex-chromatin discrepancy in a case of gonadal dysgenesis. Acta endocr. (Kbh.) 39, 175, 1962.

(14) Chapelle A. de la: Cytogenetical and clinical observations in female gonadal dysgenesis. Acta endocr. (Kbh.) 40/65, 9, 1962.

(15) Chapelle A. de la: Enlarged short arm or satellite region, - a heritable trait probably unassociated with developmental disorders. Cytogenetics 2, 129, 1963.

(16) Chapelle A. de la, J. Wennström, H. Hortling, C. H. Ockey: Isochromosome - X in man. Part I. Hereditas (Lund) 54, 260, 1966.

(17) Chicago Conference: Standardization in Human Cytogenetics. Birth Defects: Original Article Series II/2, The National Foundation, New York, 1966.

(18) Comings, D. E.: Lymphocyte transformation in response to phytohaemagglutinin during and following a pregnancy. Amer. J. Obstetr. Gynec. 97/2, 213, 1967.

(19) Court Brown W. M., P. A. Jacobs, R. Doll: Interpretation of chromosome counts made on bone-marrow cells. Lancet I, 160, 1960.

(20) Court Brown, W. M., P. A. Jacobs: Chromosome studies on randomly chosen men and women. Lancet II, 561, 1965.

(21) Court Brown, W. M., K. E. Buckton, P. A. Jacobs, J. M. Tough, E. V. Kuenssberg, J. D. E. Knox: Chromosome studies on adults. Eugenics Laboratory Memoirs XLII, London-New York, Cambridge Univ. Press 1966.

(22) Court Brown, W. M.: Cytogenetic studies on Humans: some population aspects. Proc. R. Society Med. 61, 164, 1968.

(23) Davidson, W. M.: Das Kerngeschlecht der Leukozyten. In: C. Overzier (Hrsg.) Die Intersexualität, Thieme Stuttgart, 1961.

(24) Denver Classification, Acta genet. Basel 10, 322, 1960.

(25) Edwards, J. H.: Barr bodies. Lancet I, 616, 1961.

(26) Ellis, J. R.: Spontaneous translocation in a cell culture. Ann. Hum. Genet. (Lond.) 26, 287, 1963.

(27) Evans, V. J., W. R. Earle: The use of perforated cellophane for the growth of cells in tissue culture. J. Nat. Cancer Inst. 8, 103, 1947.

(28) Evans H. J.: Chromosome aberrations induced by ionizing radiations. Intern. Rev. Cytol. 13, 221, 1962.

(29) Ferguson - Smith, M. A.: The sites and relative frequencies of secondary constrictions in human somatic chromosomes. Cytogenetics 1, 325, 1962.

(30) Ferguson - Smith, M. A., S. D. Handmaker: The association of satellited chromosomes with specific chromosomal regions in cultured human somatic cells. Ann. hum. Genet. 27, 143, 1963.

(31) Ferguson - Smith, M. A.: The technique of human cytogenetics. Amer. J. Obstetr. Gynec. 90, 7/11, 1035, 1964.

(32) Ferguson - Smith, M. A.: Karyotype - phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. J. med. Genet. 2, 142, 1965.

(33) Ford, C. E., K. W. Jones, P. E. Polani, J. C. de Almeida, H. J. Briggs: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet I, 711, 1959.

(34) Fraccaro, M., D. Ikkos, J. Lindsten, R. Luft, K. Kaijser: A new type of chromosomal abnormality in gonadal dysgenesis. Lancet II, 1144, 1960.

(35) Fraccaro, M., J. Lindsten: The nature, origin, and genetic implications of structural abnormalities of the sex chromosomes in man. Symposia of the Internat. Soc. for Cell Biology, Cytogenetics of Cells in Culture. Edit. Harris R. J. C., Academic Press, 1964.

(36) German, J.: The chromosomal Structural load in man. Tex. Rep. Biol. Med. 24, 347, 1966.

(37) Gianelli, F.: The pattern of X-chromosome desoxyribonucleidacid synthesis in two women with abnormal sex-chromosome complements. Lancet I, 863, 1963.

(38) Greenblatt, R.B., J.R. Byrd, P.G. McDonough, V.B. Mahesh: The spectrum of gonadal dysgenesis: A clinical, cytogenetic and pathological study. Amer. J. Obstetr. Gynec. 98/2, 151, 1967.

(39) Gropp, A., H. von Krosigk, F. Odunjo, J. Zander, E. Kern, G. Buntru: Chromosomenmosaike bei primärer Amenorrhoe. Klin. Wschr. 8, 345, 1963.

(40) Grouchy, J. de, M. Lamy, H. Yaneva, Y. Salomon, A. Netter: Further abnormalities of the X-chromosome in primary amenorrhoea or in severe oligomenorrhoea. Lancet II, 777, 1961.

(41) Hamerton, J.L.: Lyonisation of the X-chromosome. Lancet I, 1222, 1964.

(42) Hargrave, D.C.: Chromosome mosaicism in Stein-Leventhal-Syndrome. Brit. med. J. 1, 997, 1965.

(43) Harnden D.G.: The diagnosis of chromosome mosaicism in man. In: 2nd Internat. Conf. on congenital malformations. Edit. M. Fishbein. The Internat. Med. Congress., New York, 1963.

(44) Hauser, G.A.: Gonadendysgenesie. In: C. Overzier (Hrsg.) Die Intersexualität. Thieme, Stuttgart, 1961.

(45) Hauser, G.A.: Gonadendysgenesie. Der Internist 4/1, 6, 1963

(46) Hsu, T.C., D.S. Kellogg: Primary cultivation and continuous propagation in vitro of tissues of small biopsy specimens. J. Nat. Cancer Inst. 25, 221, 1960.

(47) Jacobs, P.A., D.G. Harnden, W.M. Court Brown, J. Goldstein, H.G Close, T.N. MacGregor, N. Maclean, J.A. Strong: Abnormalities involving the X-Chromosome in women. Lancet I, 1213, 1960.

(48) Jacobs, P.A., D.G. Harnden, K.E. Buckton, W.M. Court Brown, M.J. King, J.A. McBride, T.N. MacGregor, N. Maclean: Cytogenetic studies in primary amenorrhoea. Lancet I, 1183, 1961.

(49) Jacobs, P.A., W.M. Court Brown, R. Doll: Distribution of human chromosome counts in relation to age. Nature 191, 1187, 1961.

(50) Jacobs, P.A., M. Brunton, W.M. Court Brown, R. Doll: Change of human chromosome count distribution with age: evidence for sex difference. Nature 197, 1080, 1963.

(51) Jacobs, P.A.: Chromosome studies in the general population. Symp. of the Internat. Soc. for Cell-Biology, Academic Press, New York, 1964.

(52) Kinch, R.A.H., E.R. Plunkett: Primary ovarian failure. Amer. J. Obstetr. Gynec. 91/5, 630, 1965.

(53) Kleisner de Galan, E.H.: Age and Chromosomes. Nature (Lond.) 211/5055, 1324, 1966.

(54) Klinger, H.P.: DNA-content and area of sex-chromatin in subjects with structural and numerical aberrations of the X-chromosome. Cytogenetics 4, 96, 1965.

(55) Kosenow, W., R. Scupin: Die Bestimmung des Geschlechts mit Hilfe einer Kernanhangsformel der Leukozyten. Klin. Wschr. 34, 51, 1956.

(56) Kosenow, W.: Die Bestimmung des chromosomalen Geschlechts aus dem Mundschleimhautabstrich (Mundepitheltest). Klin. Wschr. 16, 826, 1957.

(57) Ledinot, E., J. Frèzal: Ebouche de carte factorielle du chromosome X. Ann. Genetique 7/2, 1964.

(58) Lenz, W.: Genetisch bedingte Störungen der weiblichen Fortpflanzungsfunktion. Med. Welt 1, 16, 1962.

(59) Lenz, W., R.A. Pfeiffer: Die Genetik der Geschlechtsdifferenzierung beim Menschen. Münch. med. Wschr. 35, 1726, 1966.

(60) Lindsten, J.: New type of chromosomal mosaicism in ovarian dysgenesis. Lancet I, 1228, 1961.

(61) Lindsten, J.: The nature and origin of X-chromosome aberrations in Turner's syndrome. A cytogenetic and clinical study of 57 patients, Stockholm, Almquist and Wicksell 1963.

(62) Lindsten, J., P. Bowen, C.S.N. Lee, V.A. McKusick, P.E. Polani, M. Wingate, J.H. Edwards, J. Hamper, D. Tippett, R. Sanger, R.R. Race: Source of the X in XO-females: the evidence of Xg. Lancet I, 558, 1963.

(63) London Conference on the Normal Human Karyotype. Cytogenetics 2, 264, 1963.

(64) Luers Th., E. Struck: Structural variability of human chromosomes. In: Proceedings of the XIth Intern. Congress of Genetics, The Netherlands I, 1963. Pergamon Press, Oxford-London, 1963.

(65) Lyon, M.F.: Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculus L.). Nature (Lond.) 190, 372, 1961.

(66) Lyon, M.F.: Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. Amer. J. hum. Genet. 14, 135, 1962.

(67) Maclean, N.: The drumsticks of polymorphonuclear leukocytes in sex-chromosome abnormalities. Lancet I, 1154, 1962.

(68) Marsch, W., G. Niederalt, A. Gropp: Chromosomenanomalien nach Strahlenbelastung. Dtsch. med. Wschr. 49, 2205, 1965.

(69) Matthey, R.: Chromosomes et intersexualité chez l'homme. Gynaecologia 155, 287, 1963.

(70) Mieler, W.: Die Artefaktrate bei Chromosomenanalysen. Das Deutsche Gesundheitswesen 22, 2234, 1967

(71) Migeon, B.R.: Familial variant autosomes, new human cytogenetic markers. Bull. J. Hopkins Hosp. 116 (6), 396, 1965.

(72) Millard, R.E.: Abnormalities of human chromosomes following therapeutic irradiation. Cytogenetics 4, 277, 1965.

(73) Mittwoch U.: The incidence of drumsticks in patients with three X-chromosomes. Cytogenetics 2, 24, 1963.

(74) Moore, K.L., M.L. Barr: Nuclear morphology according to sex in human tissues. Acta Anat. (Basel) 21, 197, 1954.

(75) Moore, K.L., M.L. Barr: Smears from the oral mucosa in the detection of chromosomal sex. Lancet II, 57, 1955.

(76) Moore, K.L.: The genetics of sex determination and sex differentiation in man. The Manitoba Medical Review 42/8, 497, 1962.

(77) Moorhead, P.S., P.C. Nowell, W.J. Mellmann, D.M. Battips, D.A. Hungerford: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res. 20, 613, 1960.

(78) Muldall, S., C.W. Gilbert, L.G. Lajtha, J. Lindsten, J. Rowley, M. Fraccaro: Tritiated thymidine incorporation in an isochromosome for the long arm of the X-chromosome in man. Lancet I, 861, 1963.

(79) Ockey, C.H., J. Wennström, A. de la Chapelle: Isochromosome-X in man. Part II Hereditas (Lund) 54, 277, 1966.

(80) Ohno, S., S. Makino: The single - X nature of sexchromatin in man. Lancet I, 78, 1961.

(81) Ohno, S.: Sex chromosomes and sex linked genes. Springer, New York 1967.

(82) Pätau, K.: The identification of individual chromosomes, especially in man. Am. J. Hum. Genet. 12, 250, 1960.

(83) Pätau, K.: The origin of chromosomal abnormalities. Extrait de Pathologie-Biologie 11/21-22, 1163, 1963.

(84) Palmer C.G., S. Funderburk: Secondary constrictions in human chromosomes. Cytogenetics 4, 261, 1965.

(85) Prokofjeva-Belgovskaja, A.A., V.M. Gindilis: The aneuploidy in normal leukocytes in vitro. The Human Chromosome Newsletter, 14, 1964.

(86) Rashad, R., W.R.M. Morton: Polycystic sclerotic ovaries. Lancet I, 771, 1964.

(87) Rothfels, K.H., L. Siminowitch: An air drying technique for flattening chromosomes in mammalian cells grown in vitro. Stain Techn. 33, 73, 1957.

(88) Russel, L.B.: Genetics of mammalian sex chromosomes. Science 133, 1795, 1961.

(89) Sandberg, A.A., M.M. Cohen, A.A. Rimm, M.L. Levin: Aneuploidy and age in a population survey. Amer. J. Hum. Genet. 19, 5, 1967.

(90) Schwarzacher, H.G.: Die Beziehungen zwischen Geschlechtschromatin und Geschlechtschromosomen. Wiener klin. Wschr. 74/26, 481, 1964.

(91) Schwarzacher, H.G., W. Schnedl: Endoreduplication in human fibroblast cultures. Cytogenetics 4, 1, 1965.

(92) Simmer, H.: Androgene polycystischer Ovarien und Hirsutismus. Dtsch. med. Wschr. 35, 1661, 1963.

(93) Starkman, M.N., M.W. Shaw: Atypical acrocentric chromosomes in Negro and Caucasian mongols. Amer. J. hum. Genet. 19, 162, 1967.

(94) Stewart, J.S., A.R. Sandersson: Chromosomal aberrations after diagnostic X-irradiation. Lancet I, 978, 1961.

(95) Symposium on the Human X-Chromosome. Genetics Society of Canada. Canad. J. Genet. Cytol. 7/2, 177, 1965.

(96) Turpin, R., J. Lejeune: Les chromosomes humains. (Caryotype normale et variations pathologiques). Gauthiers-Villars, Paris, 1965.

(97) Tuscany, R.: Chromosome count distribution and morphological variability of bone-marrow cells in healthy persons. Folia morphologica XIII/4, 384, 1965.

(98) Wolf, U., H. Baitsch, W. Künzer, H. Reinwein: Familiäres Auftreten eines anomalen D-Chromosoms. Cytogenetics 3, 112, 1964.

Bücher und Sammelwerke, Zeitschriften

(99) Barthelmess, A.: Grundlagen der Vererbung. In: Handbuch der Biologie III, 19-35. hrsg. L. v. Bertalanffy und F. Gessner, Akadem. Verlagsgesell. Athenaion, Konstanz.

(100) Eberle, P.: Die Chromosomenstruktur des Menschen in Mitosis und Meiosis. G. Fischer, Stuttgart, 1966.

(101) Fuhrmann, W.: Taschenbuch der allgemeinen und klinischen Humangenetik. Wissenschaftl. Verlagsgesell. Stuttgart, 1966.

(102) Hamerton, J.L. (Edit.): Chromosomes in medicine. Little Club Clinics in Developmental Medicine No. 5, 2nd print. London. Medical Education and Information Unit of the National Spastics Society. Wm. Heinemann, Medical Books, Ltd. 1965.

(103) Huizinga, J., J.B. Bijlsma, J.W. Delleman (Edit.): Excerpta Medica, Human Genetics. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.

(104) Lenz, W.: Medizinische Genetik, Thieme, Stuttgart, 1961.

(105) Lenz, W.: Anomalien der Geschlechtschromosomen. In: Becker, P.E. (Hrsg.) Handbuch der Humangenetik, III/1, 330, Thieme Stuttgart 1964.

(106) McKusick, V.A.: On the X-chromosome of man. The Waverly Press, Inc. Baltimore, Md. 1964.

(107) McKusick, V.A.: Human Genetics. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 2nd Ed. 1965.

(108) Paul J.: Cell and Tissue Culture. 3rd Ed. Livingstone, Edinburgh and London, 1965.

(109) Rieger, R., A. Michaelis: Genetisches und cytogenetisches Wörterbuch. Springer 1958.

(110) Swanson, G.P.: Cytology and Cytogenetics. 6th Ed., Prentice Hall, Inc., New York, 1965.

(111) Vogel, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik. Springer 1961.

(112) Yunis, J.J. (Edit.): Human Chromosome Methodology. Academic Press, London-New York, 1965.

Es ist mir ein Anliegen, auch an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. Karl Knörr, auf dessen Anregung die vorliegende Arbeit entstand, für Unterstützung und Förderung herzlich zu danken.

Lebenslauf

14. 10. 1913	in Bietigheim (Württ.) geboren.
1920 - 1932	Besuch der Volks- und Oberschulen in Freudenstadt und Ulm. Abschluß mit Reifeprüfung.
1933 - 1939	Ausbildung und Staatsexamen als Fürsorgerin; berufliche Tätigkeit.
1939 - 1950	Eheschließung; Auslandsaufenthalt.
1954 - 1956	Studium an der Universität Tübingen.
1956 - 1959	berufliche Tätigkeit.
1960 - 1964	Studium an der Universität Tübingen.
1962 - 1967	wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Klinische Endokrinologie und Teratologie der Universitäts-Frauenklinik Tübingen.
	1963 Beginn der Doktorarbeit auf Anregung und unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. K. Knörr.
	1966 Abschluß der Untersuchungen.
1967 -	wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion Cytogenetik der medizinisch-naturwissenschaftlichen Hochschule Ulm.

Meine akademischen Lehrer waren:

Bader, L. Bauer, Beermann, Bünning, Friedrich-Freksa, Gieseler, Grell, Kaudewitz, Knapp, Knörr, Lingens, Mägdefrau, Möhres, Risler, Seyffert, Weitzel, Wittmann, Zähner, Zimmermann.

Berta Uebele - Kallhardt

Druckbüro Frau Elly HUTH, 74 Tübingen